

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

METABOLIC RISK FACTORS OF PRECANCER DISEASES AND ENDOMETRIAL CANCER

M. Ivanov
A. Parsadanyan
A. Kasparova

Summary. To date, it has been established that metabolic syndrome is not only a significant risk factor for cardiovascular diseases, but also makes a significant contribution to the development and progression of hyperplastic processes and endometrial cancer. The purpose of this work is to study the role of the main components of the metabolic syndrome in the development of endometrial cancer and precancerous diseases of the female reproductive sphere. The analysis of literary sources on the basis of scientific electronic libraries eLIBRARY, PubMed, Cyberlenink. In women with metabolic syndrome, the incidence of endometrial cancer increases by about 2 times, which is associated with metabolic and hormonal changes, such as insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperestrogenia, a decrease in adiponectin and an increase in the concentration of leptin, which contribute to the development of pathological processes in the endometrium. Among the components of the metabolic syndrome, abdominal obesity, which contributes to the formation of chronic systemic inflammation, which is a favorable environment for malignant transformation of cells, has the greatest connection with the development of hyperplastic processes and endometrial cancer. However, a combination of disorders of carbohydrate metabolism, dyslipidemia and hypertension, regardless of the presence of obesity, also increases the risk of endometrial cancer. An integrated multidisciplinary approach to the management of women with metabolic syndrome and impaired reproductive sphere will allow timely identification and correction of existing risk factors for hyperplastic processes and endometrial cancer. It is advisable to include recommendations for reducing body weight in the program for the prevention of endometrial cancer and precancerous diseases of the reproductive female sphere in obese women.

Keywords: metabolic syndrome, endometrial hyperplastic processes, endometrial cancer, female gender, obesity.

Иванов Максим Дмитриевич

Аспирант, Сургутский государственный университет; врач-акушер-гинеколог, БУ «Сургутская окружная клиническая больница»
judo21052010@gmail.com

Парсаданян Арарат Микичович

Профессор, Сургутский государственный университет; главный внештатный специалист по онкологии, БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; врач-онколог
surgutokb@surgutokb.ru

Каспарова Анжелика Эдуардовна

Профессор, Сургутский государственный университет
anzkasparova@yandex.ru

Аннотация. На сегодняшний день установлено, что метаболический синдром является не только значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и вносит ощутимый вклад в развитие и прогрессирование гиперпластических процессов и рака эндометрия. Цель данной работы — изучить роль основных компонентов метаболического синдрома в развитии рака эндометрия и предраковых заболеваний женской репродуктивной сферы. Проведен анализ литературных источников на базе научных электронных библиотек eLIBRARY, PubMed, Киберленинка. У женщин с метаболическим синдромом частота развития рака эндометрия увеличивается примерно в 2 раза, что связывают с метаболическими и гормональными сдвигами, такими как инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперэстрогения, снижение уровня адипонектина и повышение концентрации лептина, способствующих развитию патологических процессов в эндометрии. Среди компонентов МС наибольшую связь с развитием гиперпластических процессов и рака эндометрия имеет абдоминальное ожирение, которое способствует формированию хронического системного воспаления, являющегося благоприятной средой для злокачественной трансформации клеток. Вместе с тем, сочетание нарушений углеводного обмена, дислипидемии и артериальной гипертензии независимо от наличия ожирения также повышает риск рака эндометрия. Комплексный мультидисциплинарный подход к ведению женщин с МС и патологией репродуктивной сферы позволит своевременно выявить и скорректировать имеющиеся факторы риска гиперпластических процессов и рака эндометрия. В программу профилактики рака эндометрия и предраковых заболеваний репродуктивной женской сферы у женщин с ожирением целесообразно включать рекомендации по снижению массы тела.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперпластические процессы эндометрия, рак эндометрия, женский пол, ожирение.

На сегодняшний день проблема злокачественных новообразований (ЗНО) остается актуальной в связи с их высокой распространенностью, выраженным снижением качества жизни, ранней инвалидизацией и летальностью больных. В России ЗНО находятся на втором месте после болезней системы кровообращения в структуре общей заболеваемости, инвалидности и смертности [1]. В настоящее время отмечается увеличение случаев ЗНО, обусловленное, с одной стороны, широкой распространенностью канцерогенов в окружающей среде, с другой — усовершенствованием диагностических методов и использованием морфологической верификации диагноза. Как известно, частота ЗНО растет с возрастом. Следовательно, учитывая тенденцию к старению населения в России, в ближайшее время не приходится ожидать уменьшения числа случаев заболеваемости ЗНО [2].

В последние годы во всем мире зафиксировано увеличение частоты развития гормонозависимых новообразований. В первую очередь, это относится к раку эндометрия (РЭ), распространенность которого в России за 20 лет выросла в 2 раза [3]. В структуре ЗНО репродуктивных органов РЭ занимает второе место после новообразований молочной железы [4,5]. Распространенность рака тела матки в России в 2018 году составила 180,5 случаев на 100 тыс. населения, при этом в 83,8% случаев заболевание было диагностировано в I-III стадиях [6].

Во многих случаях РЭ развивается на фоне гиперпластических процессов эндометрия, которые определяются у 10–55% женщин, чаще всего в перименопаузе [7]. Установленными гинекологическими факторами риска РЭ являются раннее менархе, позднее наступление менопаузы, бесплодие, небольшое число родов или их отсутствие, поздние первые роды, наличие хронической ановуляции [8–10]. В ряде исследований показана роль генетических факторов в развитии РЭ [11,12]. Имеются сведения о повышенном риске РЭ у женщин, получающих тамоксифен в качестве адъювантной гормонотерапии по поводу рака молочной железы [13]. На сегодняшний день значимым фактором риска, повышающим в несколько раз вероятность развития РЭ, признан метаболический синдром (МС). Так, Weiss J. M. et al. установили, что риск высокоагрессивного РЭ выше у женщин с ожирением и СД, имеющих менее двух детей, получающих заместительную гормональную терапию эстрогенными препаратами от 8 лет и более [14].

Целью данной работы было изучение роли основных компонентов МС в развитии РЭ и предраковых заболеваний женской репродуктивной сферы. Для решения поставленной цели проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников на базе науч-

ных электронных библиотек eLIBRARY, PubMed, Киберленка.

Согласно современным рекомендациям, МС отличается повышением массы абдоминального жира, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые обуславливают расстройства углеводного и липидного обмена, а также формирование артериальной гипертензии (АГ) [15]. В зависимости от используемых критериев диагностики, МС определяется у 30–40% взрослого населения, у женщин примерно в 2,5 раза чаще, чем у мужчин, и имеет тенденцию к увеличению частоты с возрастом [16,17]. Высокая частота МС во многом объясняется малоподвижным образом жизни населения, потреблением высококалорийной пищи и чрезмерным психоэмоциональным напряжением [18]. Известно, что наличие МС ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что в течение 7 лет после диагностирования МС в 15% случаев развивается инфаркт миокарда, в 13% — инфаркт головного мозга [19]. На сегодняшний день доказана связь МС с повышенным риском возникновения некоторых форм ЗНО, в том числе РЭ, а также с прогрессированием гиперплазии эндометрия [20–24]. В литературе ожирение, сахарный диабет (СД) и АГ называют «метаболической триадой» РЭ [25].

В крупномасштабном зарубежном исследовании показано, что наличие МС увеличивает вероятность развития РЭ примерно в 2 раза, при этом риск РЭ коррелирует с индексом массы тела: избыточная масса тела увеличивает риск РЭ в 1,32 раза, а ожирение — в 2,54 раза [26]. Схожие результаты получены в отечественном исследовании [27].

В работе Кишкиной А. Ю. и др. [28] определено, что наиболее частым вариантом МС у женщин с РЭ является 4-х компонентная форма в виде сочетания абдоминального ожирения (100%), АГ (93,7%), снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (81,2%) и повышение концентрации триглицеридов (50%). Кроме того, авторы исследования выявили некоторые особенностями течения РЭ на фоне МС — умеренная степень дифференцировки опухоли и глубина инвазии до 1/2 миометрия.

Установлено, что среди компонентов МС наибольшую связь с развитием гиперпластических процессов эндометрия и РЭ имеет ожирение [29–32]. По некоторым данным, ожирение обуславливает более 40% случаев РЭ. Примечательно, что к 2030 г прогнозируется практически одинаковое увеличение частоты новых случаев РЭ и ожирения в развитых странах по сравнению с 2005–2010 гг — на 57% и 63%, соответственно [33]. По оценке ВОЗ к 2025 году 50% женщин в мире будет иметь ожи-

рение. В литературе имеются данные, что прибавка веса на каждые 5 кг повышает риск РЭ в 1,2 раза; увеличение массы тела на 30 кг и больше увеличивает риск РЭ в 3–4 раза [34]. В то же время высказывается мнение о возможно большем значении в процессе развития РЭ абсолютной жировой массы, а не относительного веса женщины. На степень риска РЭ оказывает влияние характер распределения жировой клетчатки — андроидное ожирение в 6 раз увеличивает риск развития РЭ. Помимо повышенного риска развития РЭ и гиперпластических процессов, ожирение у женщин репродуктивного возраста связано с высокой частотой ановуляции, синдромом гиперандрогении, нарушениями менструального цикла, бесплодием [35].

По современным представлениям жировая ткань является активной эндокринной железой, клетки которой секретируют лептин, резистин, адипонектин, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8, свободные жирные кислоты, которые принимают участие в регуляции физиологических процессов и могут играть роль в злокачественной трансформации клеток. Большинство исследователей высказывают мнение, что ожирение увеличивает риск развития РЭ посредством повышения конверсии андрогенов в эстрогены путем ароматизации в жировой ткани. Гормонозависимый вариант РЭ составляет 60–70% случаев и характеризуется наличием предшествующей длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия в сочетании с метаболическими нарушениями [36]. Основой патогенеза гиперплазии эндометрия и РЭ является избыточная длительная эстрогенная стимуляция эндометрия в сочетании с отсутствием или недостаточностью прогестерона, приводящие в итоге к аномальной пролиферации желез эндометрия [37]. Следует отметить, что у женщин в постменопаузе яичники не продуцируют эстрогены и прогестерон. Ароматазы конвертируют андростендиол, секретируемый надпочечниками, в эстрон, который в периферической жировой ткани превращается в эстрадиол. В связи с отсутствием яичникового прогестерона в постменопаузе определяется очень высокий уровень эстрогемии, что обуславливает увеличение риска РЭ в 5–10 раз. Тогда как у женщин с нормальной массой тела только 1% андростендиона конвертируется в эстрон, при ожирении конверсия достигает 10%. Кроме того, при ожирении отмечается снижение уровня белка, связывающего половые стероиды, и, соответственно, повышается количество свободного эстрадиола в циркулирующей крови.

Как было сказано выше, одним из основных гормонов жировой ткани является лептин, играющий доминирующую роль в энергетическом балансе организма, посылая сигналы головному мозгу о запасах энергии. При ожирении имеет место увеличение уровня лептина, который перестает выполнять должным образом свою

функцию — снижение потребления пищи и увеличение энергетических затрат. Расстройства функционирования лептина и резистина сопровождаются значимым повышением панкреатической секреции инсулина, уменьшением его биологического действия и развитием инсулинорезистентности, что в конечном счете приводит к формированию СД 2-го типа. Вместе с тем, нарушения выработки лептина и его недостаточное биологическое действие могут вызывать репродуктивную дисфункцию. Компенсаторная гиперинсулинемия усиливает стероидогенез в яичниках, соответственно, увеличивается продукция мужских половых гормонов, что наряду с уменьшением количества белков, связывающих половые стероидные гормоны, обуславливает повышение уровня биологически активных фракций андрогенов, приводя к гиперандрогении. В результате часто возникает синдром поликистозных яичников, который в сочетании с имеющейся при ожирении гиперэстрогенией обуславливает повышенный риск развития пролиферативных процессов эндометрия.

При изучении гормонально-метаболического профиля у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с МС выявлены высокая частота развития гипопрогестеронемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гиперинсулинемии, сниженного уровня адипонектина и повышенной концентрации лептина [3]. Кроме того, у женщин с МС при отсутствии органической патологии репродуктивной сферы отмечено значимое повышение уровня фибриногена в плазме крови и СРБ по сравнению с практически здоровыми женщинами, которое свидетельствует о наличии хронического системного воспаления и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, в условиях гормональных и метаболических расстройств при висцеральном ожирении формируется системное хроническое воспаление, которое является благоприятной средой для злокачественной трансформации клеток.

На сегодняшний день не прекращается изучение проонкогенных механизмов ожирения и поиск новых точек приложения в лечении РЭ. Например, некоторые авторы предполагают, что механизм канцерогенного эффекта ожирения может быть связан с адипоцитарными экзосомами — мельчайшими мембранными везикулами, которые формируются в клетках в составе так называемых мультивезикулярных телец выходят во внеклеточное пространство после слияния этих телец с клеточной мембраной [38]. Известно, что высокий уровень эстрогенов усиливает в эндометрии экспрессию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), а сниженная концентрация связывающих белков увеличивает его биодоступность. В совокупности эти факторы приводят к формированию гиперпластических процессов в эндометрии. В этой связи, некоторые авторы предлагают включать определе-

ние маркеров системы ИФР в комплекс диагностики для выделения группы риска развития РЭ [39].

В исследовании Arthur R. S. et al. показано, что сочетание гипергликемии, дислипидемии и АГ практически в 2 раза повышают риск РЭ, независимо от ожирения [40]. По данным многих исследований, у женщин с СД, преимущественно 2-го типа, повышен риск РЭ [41]. По некоторым данным, РЭ у женщин с СД диагностируется в 1,3–2,8 раза чаще, чем у женщин без СД. Самый высокий риск РЭ отмечен у женщин, которым СД установлен в возрасте до 45 лет. Выделяют несколько механизмов канцерогенного эффекта СД: стимуляция инсулином роста опухолевых клеток посредством собственных инсулиновых рецепторов; гиперэкспрессия инсулиновых рецепторов с преобладанием форм, обладающих выраженным митогенным эффектом, что обеспечивает селективный рост злокачественных клеток; косвенное действие через повышение концентрации ИФР-1, который может стимулировать рост опухолевых клеток; сочетание с ожирением [42]. Следует отметить, что ожирение и СД имеют много общих патогенетических звеньев: инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, увеличение уровня лептина, уменьшение концентрации адипонектина, гипергликемия, дислипидемия и хроническое воспаление [25].

На сегодняшний день определена связь АГ с повышенным риском РЭ [43]. Однако, некоторые авторы подчеркивают, что АГ как фактор риска РЭ имеет значение только как компонент МС, то есть при сочетании с ожирением и инсулинорезистентностью [44].

Кроме повышения риска развития РЭ, наличие МС значительно увеличивает риск рецидивов заболевания и ухудшает показатели выживаемости у женщин с РЭ. Вероятнее всего, это обусловлено иммунологическими нарушениями, наличием противоопухолевой устойчивости, повреждениями на молекулярно-генетическом уровне, воздействием на механизмы ангиогенеза и метастазирования, а также наличием коморбидной патологии, часто определяемой у лиц с МС. Установлены факторы, от которых зависят эффективность лечения и характер течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте с жи-

рением. К ним относятся: степень тяжести ожирения, характер распределения жировой ткани, длительность ожирения и бесплодия, наличие метаболических нарушений — гипергликемии, дислипидемии, и гормональных расстройств — гиперэстрогении, гипертестостеронемии, гиперлептинемии [45].

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что наиболее эффективным способом профилактики РЭ является своевременное выявление и лечение гиперпластических процессов эндометрия [46]. Согласно прогнозу ВОЗ эффективные профилактические мероприятия позволяют предупредить до 33% всех потенциальных случаев ЗНО. Успешная профилактика ЗНО во многом зависит от онкологической настороженности врачей различных специальностей и населения, активного привлечения граждан к участию в профилактических мероприятиях [1]. Особо следует подчеркнуть, что если женщина с гиперплазией эндометрия страдает ожирением, то одной из эффективных мер профилактики РЭ являются рекомендации по снижению массы тела [47,48]. Показано, что лечение ожирения может снизить риск РЭ, а гиперпластические процессы эндометрия могут подвергнуться обратному развитию после снижения массы тела [49].

Таким образом, на сегодняшний день в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что МС не только значительно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, но и способствует формированию гиперпластических процессов эндометрия и РЭ. Ожирение как ключевой компонент МС реализует канцерогенный эффект путем относительной гиперэстрогении и запуска каскада метаболических расстройств, являющихся благоприятной средой для развития опухолей. Раскрытие патогенетических взаимодействий между компонентами МС и развитием ЗНО может способствовать разработке методов эффективной профилактики и лечения РЭ. Комплексный мультидисциплинарный подход к ведению женщин с метаболическими расстройствами позволит своевременно выявить и скорректировать имеющиеся факторы риска гиперпластических процессов эндометрия и РЭ. В программу профилактики РЭ и предраковых заболеваний репродуктивной женской сферы у женщин с ожирением целесообразно включать рекомендации по снижению массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Л.М., Старинский В.В., Каприн А.Д., Самсонов Ю.В. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(1): 74–80. DOI: 10.17709/2409–2231–2017–4–1–10
2. Турсун-заде Р. Оценка распространенности злокачественных новообразований в России с применением модели заболеваемость-смертность. Демографическое обозрение. 2018; 5(3): 103–126.
3. Жирняков А.И. Метаболический синдром как фактор риска развития рака эндометрия и сердечно-сосудистой патологии. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN2224–6150). 2015;5(11): 1383–1384.

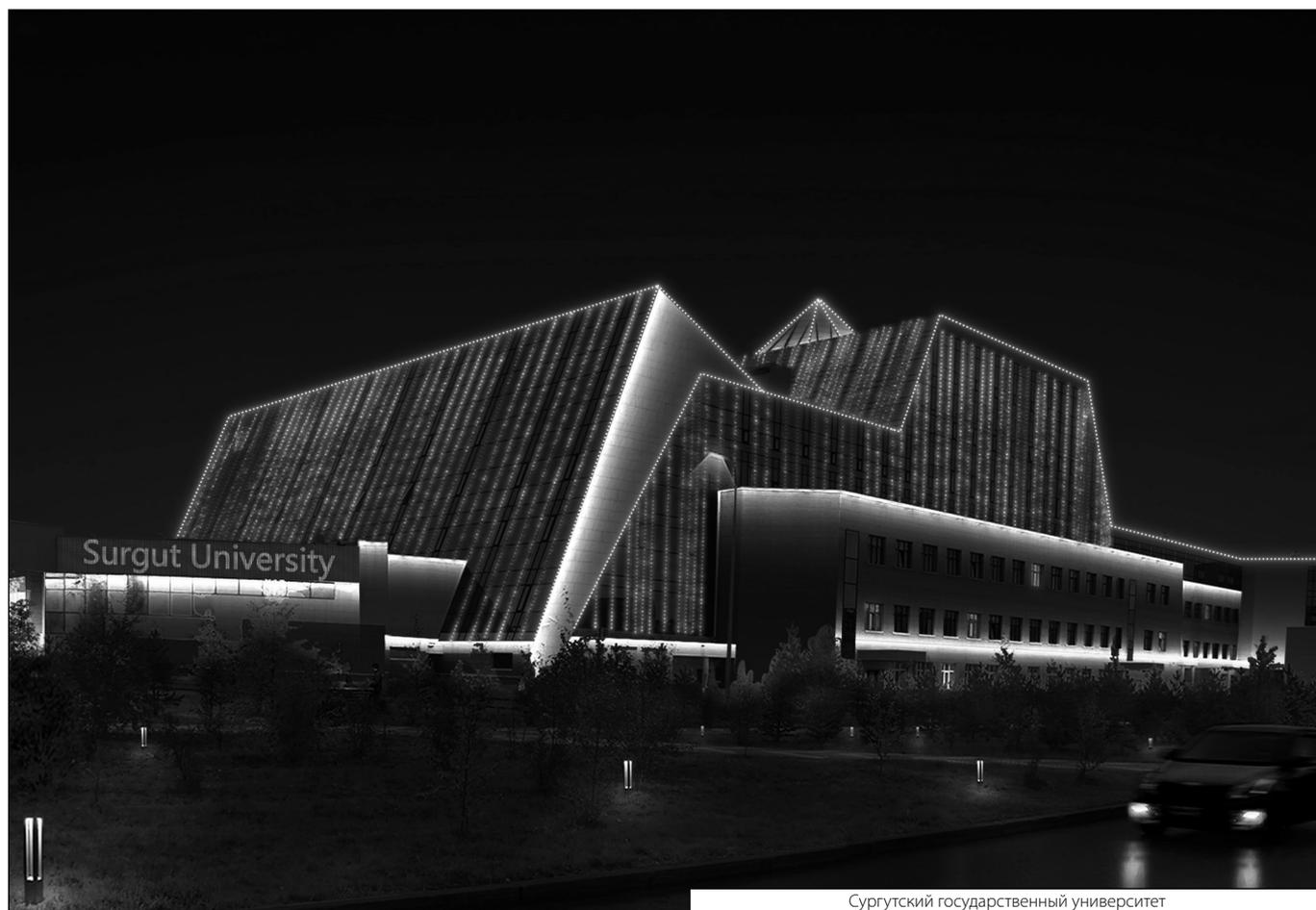
4. Arem H., Irwin M. L. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37 (5): 634–639. DOI: 10.1038/ijo.2012.94
5. Уткин Д.О., Попова Н. М., Выборнова О. В., Данилина И. А., Болдырева М. В. Молекулярно-биологические аспекты рака эндометрия: современные стоящие проблемы. *Наука молодых — Eruditio Juvenium*. 2018;1(6):144–156. DOI:10.23888/HMJ20181144–156
6. Состояние онкологической помощи населению в 2018 году/ Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. ISBN978–5–85502–250–6
7. Киселев В.И., Сидорова И. С., Унанян А. Л., Муйжнек Е. Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2011. 467 с. ISBN978–5–98803–232–8
8. Ali A. T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *J. Gynecol. Cancer*. 2014; 24(3): 384–393. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000075
9. Gong T.T., Wang Y. L., Ma X. X. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci. Rep*. 2015; 5: 14–51. DOI: 10.1038/srep14051
10. Staples J.N., Duska L. R. Cancer screening and prevention highlights in gynecologic cancer. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 2019; 46 (1): 19–36. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.09.002
11. Габидулина Р.И., Смирнова Г. А., Нухбала Ф. Р., Валеева Е. В., Орлова Ю. И., Шакиров А. А. и др. Связь однонуклеотидного полиморфизма гена CYP19A1 rs2414098 с риском развития эндометриальной аденокарциномы. *Практическая медицина*. 2019; 17(4): 68–71. DOI: 10.32000/2072–1757–2019–4–68–71
12. Иванова Т.И., Крикунова Л. И., Хорохорина В. А., Вербинская Н. И., Мкртчян Л. С., Рябченко Н. И. и др. Полиморфизм гена HFE — фактор риска возникновения рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Радиация и риск*. 2012; 21(2): 54–60.
13. Bertelli G., Hall E., Ireland E., Snowden C. F., Jassem J., Drosik K. et al. Longterm endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES) — a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2–3 years tamoxifen. *Ann Oncol*. 2010; 21(3): 498–505. DOI: 10.1093/annonc/mdp358.
14. Weiss J.M., Saltzman B. S., Doherty J.A, Voigt L. F., Chen Ch., Shirley A. A. et al. Risk factors for the incidence of endometrial cancer according to the aggressiveness of disease. *Am. J Epidemiol*. 2006; 164 (1): 56–62. DOI: 10.1093/aje/kwj152
15. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (клинические рекомендации). Москва, 2013. 43 с.
16. Бокарев И. Н. Метаболический синдром. *Клиническая медицина*. 2014; 92(8): 71–75.
17. Чумакова Г.А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Отт А. В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 3(107): 63–71.
18. Стрелкова С.Н., Овсянников К. В., Уткина Н. И. Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12(6): 725–732. DOI:10.20996/18196446–2016–12–6–725–732
19. Чернавский С.В., Потехин Н. П., Фурсов А. Н. Метаболический синдром. От полиметаболических нарушений к нозологическим формам заболеваний. М.: Медпрактика-М, 2013. 78 с. ISBN: 978–5–98803–303–5
20. Bhandari R., Kelley G. A., Hartley T. A., Rockett I. R. Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: A systematic review with meta-analysis. *Int J Breast Cancer*. 2014; 2014: 189384. DOI: 10.1155/2014/189384.
21. LeBlanc E.L., Patnode C. D., Webber E. M., Redmond N., Rushkin M., O'Connor E. A. Metabolic syndrome and risk of cancer: a system review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012; 35 (11): 2402–11. DOI: 10.2337/dc12–0336
22. Børge T., Lukanova A., Jonsson H., Tretli S., Ulmer H., Manjer J. et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19(7): 1737–45. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-10–0230
23. Hernandez A.V., Pasupuleti V., Benites-Zapata V.A., Thota P., Deshpande A., Perez-Lopez F. R. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51(18): 2747–58. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.08.031
24. Коган Е.А., Унанян А. Л., Намиот В. А., Бабурин Д. В., Удалцов С. Н. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Биофизика*. 2019;64(4): 811–820. DOI: 10.1134/S0006302919040227
25. Yang X., Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2019; 9: 744. DOI:10.3389/fonc.2019.00744
26. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2016; 27(1): 16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484
27. Берштейн Л. М. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется. *Вопросы онкологии*. 2014; 60(3): 254–262
28. Кишкина А.Ю., Коломиец Л. А., Юнусова Н. В. Клинические варианты метаболического синдрома у больных раком эндометрия. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(5): 38–44. DOI: 10.21294/1814–4861–2019–18–538–44.
29. Esposito K., Chiodini P., Capuano A., Bellastella G., Maiorino M. I., Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014; 45(1): 28–36. DOI: 10.1007/s12020–013–9973–3
30. Ryan D.H., Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am*. 2018; 102(1): 49–63. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.006
31. Wise M.R., Jordan V., Lagas A., Showell M. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(6): 689.e1–689.e17. DOI:10.1016/j.ajog.2016.01.175
32. Нейфельд И.В., Жирняков А. И., Киричук В. Ф., Рогожина И. Е., Бобылева И. В. Акушерско-гинекологический анамнез с позиции факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2014; 19(3): 986–990.
33. Sheikh M.A., Althouse A. E., Freese K. E., Soisson S., Edwards R. P., Welburn Sh. et al. USA endometrial Cancer Projections to 2030: should we be concerned? *Future oncol*. 2014; 10: 2561–2568. DOI: 10.2217/fon.14.192.
34. Фролова И. И. Рак эндометрия и ожирение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009; 8(3): 63–68.

35. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017; 107(4): 840–847. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017
36. Бохман Я. В. Лекции по онкогинекологии. М.: МИА; 2007. 304 с.
37. MacKintosh M.L., Crosbie E. J. Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(12): 101. DOI: 10.1007/s11912-018-0747-1
38. Choi C. H. J., Cohen P. Adipose crosstalk with other cell types in health and disease. *Exp. Cell Res.* 2017; 360(1): 6–11. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.04.022
39. Стрижаков А. Н., Кушлинский Н. Е., Шахламова М. Н. Исаева Э. А., Колосов Е. А., Рощина Е. Г. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 13(1): 5–14
40. Arthur R.S., Kabat G. C., Kim M. Y., R. A. Wild, A. H. Shadyab, J. Wactawski-Wende et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Causes Control.* 2019; 30(4): 355-363. DOI: 10.1007/s10552-019-01139-5
41. Garg S. K., Maurer H., Reed K., Selagamsetty R. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2014; 16(2): 97–110. DOI: 10.1111/dom.12124
42. Мисникова И. В. Сахарный диабет и рак. *PMЖ.* 2016; 20: 1346–1350.
43. Aune D., Sen A., Vatten L. J. Corrigendum: Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep.* 2018; 8: 46961. DOI: 10.1038/srep46961
44. Braun M.M., Overbeek-Wager E.A., Grumbo R. J. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician.* 2016; 93(6): 468-474.
45. Шакирова Е. А., Артымук Н. В. Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016; 1(1): 20–25
46. Binder P.S., Mutch D. G. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Womens Health (Lond Engl).* 2014; 10 (3): 277–88. DOI: 10.2217/WHE.14.13
47. Khomami B. M., Joham A. E., Boyle J. A., Piltonen T., Arora Ch., Silagy M. et al. The role of maternal obesity in infant outcomes in polycystic ovary syndrome—A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev.* 2019; 20(6): 842–858. DOI: https://doi.org/10.1111/obr.12832

© Иванов Максим Дмитриевич (judo21052010@gmail.com),

Парсаданян Арарат Микичович (surgutokb@surgutokb.ru), Каспарова Анжелика Эдуардовна (anzkasparova@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Сургутский государственный университет