

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ И РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец¹, Т.В. Саприна², О.Э. Гончикова²,
Т.Ю. Кощевец³

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3», г. Томск³
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: alacher@list.ru¹

Аннотация

В обзоре представлена проблема метаболической коррекции гормонально-метаболических нарушений у больных гиперпластическими процессами (ГПЭ) и раком эндометрия (РЭ) в сочетании с метаболическим синдромом. Можно предположить, что наряду с традиционным лечением, метаболическая коррекция, проводимая у больных с ГПЭ и РЭ на фоне метаболического синдрома, будет способствовать снижению риска последующего рецидивирования РЭ. В этом плане эффективна разработка как методов прогнозирования течения ГПЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации таких больных.

Ключевые слова: метаболическая реабилитация, рак эндометрия, гиперпластические процессы эндометрия, метаболический синдром.

Согласно современным представлениям, метаболический синдром является независимым фактором риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия, что обусловлено рядом патогенетических механизмов [1]. В проведенных нами ранее исследованиях выявлено, что рак эндометрия в сочетании с метаболическим синдромом встречается в 82,6 % случаев, что, согласно теории Я.В. Бохман, соответствует I патогенетическому варианту рака эндометрия (гормонозависимому) [2]. Высокая частота гиперпластических процессов и рака эндометрия у женщин на фоне метаболического синдрома диктует необходимость изучения патогенетических механизмов и особенностей клинического течения заболеваний эндометрия на фоне гормонально-метаболических нарушений. Больные с метаболическим синдромом в большей степени, чем в популяции в целом, предрасположены к развитию злокачественных новообразований. Риск возникновения рака эндометрия в условиях метаболического синдрома возрастает в 2–3 раза [3]. У больных с метаболическим синдромом повышается риск развития не только рака эндометрия, но и таких злокачественных новообразований, как гепатоцеллюлярная карцинома, рак поджелудочной железы, почки, молочной железы [4–7]. При этом повышается риск возникновения первично-множественных злокачественных новообразований, прежде всего сочетание типа «несемейного» рака эндометрия с раком молочной железы, яичников, толстой кишки [8, 9].

Определение метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой в мире. Это обусловлено широким распространением данного симптомокомплекса в популяции [10, 11]. На I Международном конгрессе по предиабету и МС (Берлин, 2005 г.), оценивая результаты национальных исследований, австралийский ученый Поль Зиммет назвал МС пандемией XXI века. Предполагается, что 25–35 % населения в России и западных странах страдают от метаболического синдрома. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет около 43 % [8, 12].

Следует также отметить, что МС является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы. Это приводит к тяжелым сопутствующим заболеваниям, снижению трудоспособности и сокращению продолжительности жизни больных [13, 14]. В 1998 г. рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами МС признала следующий симптомокомплекс: висцеральное (абдоминальное) ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или ИНСД, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения гемостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия.

В понятие МС стали включать гиперандрогению у женщин, гиперлептинемию, лептинорезистентность, гипертрофию миокарда, повышение

уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, наличие оксидативного стресса, провоспалительный статус, протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1) [2]. В начале 90-х гг. появились данные о метаболических нарушениях у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Речь идет о развитии гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними ИНСД и сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте. Показано, что СПКЯ часто сопутствует инсулинорезистентности и, как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия – независимо от массы тела [16].

Ранее существующие критерии постановки диагноза МС, предложенные ВОЗ, экспертами образовательной программы США по холестерину, Американской ассоциацией эндокринологов, несколько отличались друг от друга в перечне комплекса симптомов МС и показателях. В апреле 2005 г. International Diabetes Federation (IDF) определила единые критерии постановки диагноза «метаболический синдром». Согласно рекомендациям IDF, обязательным критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих 4 факторов:

- повышение триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение;
- повышение АД: систолического (САД) более 130 мм рт. ст. или диастолического (ДАД) более 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
- повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный СД2.

Помимо исследования основных диагностических критериев, IDF consensus group рекомендует исследование дополнительных метаболических параметров, ассоциированных с МС, включающее: оценку нарушения распределения жировой ткани (распределение общего жира, распределение центрального жира, биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин, содержание жира в печени); атерогенную дислипидемию (апопротеин В, мелкие частицы липопротеидов низкой плотности), дислипидемию (ОГТТ); инсулинорезистентность (уровень инсулина / проинсулина натощак, НОМА-IR, IP по минимальной модели Бергмана, повышение уровня свободных жирных кислот (натощак и при ОГТТ), М-объем (клемп-метод));

сосудистые нарушения, связанные с повышением АД (исследование эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурия); провоспалительный статус (повышенный С-реактивный белок, повышенные воспалительные цитокины – фактор некроза опухоли, интерлейкин 6); протромботический статус (фибринолитические факторы (тканевый активатор плазминогена и т.д.), факторы свертывания (фибриноген и т.д.). Исследование этих факторов позволит со временем модифицировать диагностические критерии МС, а также предоставит дополнительные клинические данные по различным этническим группам [17].

Манифестным звеном патогенеза метаболического синдрома, по мнению большинства исследователей, является первичная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность – это снижение биологического эффекта инсулина. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны, вначале поддерживает углеводный обмен в норме, с другой – индуцирует развитие метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в итоге к возникновению сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. В пользу ведущей роли инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома и отдельных его компонентов свидетельствуют результаты популяционных исследований, проведенных в ряде стран [4, 18]. Выявлено, что инсулинорезистентность имела у 58 % обследованных с артериальной гипертензией, у 84 % – с гипертриглицеридемией, у 42 % – с гиперхолестеринемией, у 66 % – с нарушениями к толерантности к глюкозе, у 95 % – с метаболическим синдромом. Большой толчок в развитии абдоминально-висцерального ожирения и инсулинорезистентности приносят гормональные нарушения, возникающие особенно на этапе формирования менопаузального гомеостаза. Развивающийся гормональный дисбаланс способствует накоплению жира в висцеральных депо, развитию и прогрессированию инсулинорезистентности. С увеличением общей жировой массы тела резко возрастает тканевая синтез эстрогена и его метаболитов. Причем нарушение секреции половых гормонов сопряжено со значительным увеличением продукции гонадотропинов и выраженным дефицитом гормона роста. При абдоминальном ожирении нарушается и периферический метаболизм кортикостероидов: увеличивается метаболический клиренс кортизола. В адипоцитах сальника вследствие повышения активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы ускоряется превращение неактивного кортизола в кортизол, который оказывает местное действие, стимулируя адипогенез в висцеральных депо.

Метаболический синдром: взаимосвязь с состоянием репродуктивной системы

Известно, что жировая ткань выполняет не только традиционные физиологические функции,

направленные на сохранение энергии, регуляцию теплообмена и защиту, но и является своеобразной эндокринной железой, клетки которой – адипоциты, активно секретирующие разные гормоны (лептин, резистин, адипонектин и др.), и цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.) – регулируют ряд физиологических процессов [19, 20]. Кроме того, в настоящее время ожирение рассматривается в качестве одной из основных причин нарушений функции репродуктивной системы у женщин. Роль ожирения в генезе репродуктивной дисфункции была доказана во многих исследованиях [21].

О тесной взаимосвязи количества жировой ткани и функционирования репродуктивной системы свидетельствует тот факт, что масса тела является критическим фактором, регулирующим половое развитие [22]. У девочек с ожирением наблюдается более раннее наступление первой менструации, имеется риск преждевременного полового созревания. Объем жировой ткани определяет возраст наступления первой менструации [23]. Если происходит чрезмерное уменьшение количества жировой ткани и возникает дефицит массы тела (в результате физических нагрузок или нарушения режима питания), возможно развитие аменореи [24]. Механизмы влияния жировой ткани на репродуктивную функцию не получили однозначной трактовки [25].

Известно, что одним из основных гормонов жировой ткани является лептин, который играет ключевую роль в гомеостазе энергии, сигнализируя головному мозгу о запасах энергии [9, 26]. При ожирении отмечается повышение уровня этого гормона, которое не сопровождается развитием ожидаемого эффекта (снижением потребления пищи и увеличением затрат энергии). Нарушение функции лептина и резистина сопряжено со значительным увеличением секреции инсулина. При этом снижается биологическое действие инсулина, развивается инсулинорезистентность (ИР), что ведет к развитию сахарного диабета II типа [23]. Нарушение биосинтеза и секреции лептина, а также утрата им способности оказывать биологическое действие могут вызывать репродуктивную дисфункцию. Избыток лептина может оказывать негативное влияние на выработку гонадотропинов, в результате чего подавляется созревание доминантного фолликула в яичниках и блокируется овуляция [27].

Известно, что увеличение массы жировой ткани выше нормы на 20 % и более приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [28]. Ожирение, особенно андронного типа, является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении, при этом более чем у 1/3 женщин может сформироваться синдром поликистозных яичников, который является основной причиной нерегулярного ритма менструаций, эндокринного бесплодия, гирсутизма, алопеции, себореи и акне, развития гиперпластиче-

ских изменений в эндометрии [12]. Возникновению поликистозных яичников при ожирении, с одной стороны, может способствовать усиленное превращение эстрогенов в андрогены в стромальных клетках жировой ткани, что сопровождается возникновением гиперандрогении [29]. Кроме того, при ожирении развиваются инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулин не только регулирует уровень глюкозы в сыворотке крови, но и оказывает многочисленные эффекты на функцию гипофизарно-яичниковой системы [30]. Под его влиянием усиливается стероидогенез в яичниках (в меньшей степени – в надпочечниках), соответственно, увеличивается продукция мужских половых гормонов. Избыточное количество инсулина, характерное для женщин с ожирением, блокирует выработку в печени белков, связывающих половые стероидные гормоны [31]. Вследствие этого увеличивается уровень биологически активных фракций андрогенов, способных усиливать рост волос, что приводит к гирсутизму [20].

Частота нарушений менструальной функции у женщин с избыточной массой тела достигает 70 %. Основой для их формирования служат хроническая ановуляция, яичниковая гиперандрогения, часто приводящая к формированию синдрома поликистозных яичников, а развивающаяся на этом фоне гиперэстрогения – к пролиферативным процессам эндометрия. В норме около 95–97 % половых стероидов находится в связанном состоянии в комплексе с глобулином, связывающим половые стероиды (ПССГ) [1]. В условиях гиперинсулинемии, являющейся результатом инсулинорезистентности, в печени снижается синтез белков-переносчиков гормонов, в частности ПССГ, а также белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста. В результате в крови увеличиваются биологически доступные фракции андрогенов, в основном тестостерона, эстрадиола, инсулиноподобных факторов роста (ИФР), что приводит к повышению их биологического воздействия на органы и ткани [19].

Обладая сродством к рецепторам ИФР I типа, инсулин совместно с ИФР-I в клетках теки и стромы яичников способствует усилению лютеинизирующего гормона (ЛГ) – зависимого синтеза андрогенов в яичниках, повышая активность цитохрома P-450c17a, основного регулятора андрогенеза в яичниках и надпочечниках. Повышенные уровни свободного тестостерона и андростендиона, активация андрогенеза в яичниках приводят к атрезии фолликулов, способствуя развитию хронической ановуляции [21].

Помимо накопления стероидных гормонов, в жировой ткани идет активная их конверсия. Под действием ароматазы жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены, главным образом андростендиона в эстрон. Если у женщин с нормальной массой тела лишь около 1 % андростендиона конвертируется в эстрон, то при ожирении его конверсия увеличивается в 10 раз [16].

Таким образом, при МС, особенно при абдоминальном фенотипе ожирения, за счет повышения концентрации эстрогена и фракции биодоступного эстрадиола развивается относительная гиперэстрогения [8]. Длительная гиперэстрогения при дефиците прогестерона и отсутствии его нормальной секреторной трансформации способствует развитию пролиферативных процессов в эндометрии [23]. В то же время под воздействием повышенных концентраций эстрогена в эндометрии увеличивается экспрессия ИФР-I, а пониженный уровень связывающих белков увеличивает биодоступность этого фактора роста. Инсулин и ИФР-I способны напрямую, без участия эстрогенов, стимулировать пролиферацию эндометрия. Кроме того, и ИФР-I, и эстрогены могут одновременно активировать ранние ответы некоторых онкогенов, участвующих в регуляции клеточного роста, что указывает на синергизм их действия в индукции клеточной пролиферации. Таким образом, ИФР-I поддерживает эстрогензависимую пролиферацию, а в условиях гиперэстрогении участвует в формировании пролиферативных процессов в эндометрии.

Особенности формирования гиперпластических процессов и рака эндометрия на фоне метаболического синдрома

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), являясь пролиферативными заболеваниями, при длительном их течении и частом рецидивировании, особенно в сочетании с метаболическим синдромом, могут быть фоном, на котором возможно развитие злокачественного поражения. Нами ранее был проведен анализ факторов риска развития РЭ у больных с ГПЭ на фоне метаболического синдрома с построением формулы для оценки индивидуального риска. При анализе наиболее информативных показателей, вошедших в дискриминантную модель, оказалось, что наряду с некоторыми антропометрическими параметрами (обхват талии и бедер, сагитальный диаметр) для этой группы больных значимыми оказались некоторые клинико-anamnestические параметры: возраст, возраст появления вторичных половых признаков, масса пациентки при рождении, вид вскармливания. Известно, что риск развития РЭ повышается с возрастом [1], однако у больных ГПЭ с метаболическим синдромом этот параметр должен интерпретироваться, по-видимому, только во взаимосвязи с другими важными известными факторами риска, так как значительная часть больных с атипичной гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом в репродуктивном возрасте имеет значительный риск развития РЭ, особенно при наличии бесплодия. При определении факторов, формирующих внутриутробно и создающих predisposition к возникновению РЭ, выделяют большую массу тела при рождении, искусственное вскармливание, более поздний возраст появления вторичных половых признаков [24].

Можно предположить, что избыточные метаболические сигналы (гипергликемия, гиперинсулинемия) во время беременности являются одним из стимулов к прибавке массы на ранних этапах жизни. Гипергликемия у матери во время беременности приводит к гиперинсулинемии у плода. Повышение секреции инсулина является одной из причин увеличения массы новорожденного в связи с усилением липосинтеза и жиросотложения. Большая, чем в норме, масса плода сочетается, как правило, с усилением эстрогенообразования и более высокой гиперэстрогемией во время беременности, а у женщин, родившихся с массой свыше 4 000 г, в возрасте 15–30 лет имеется тенденция к более высокой инсулинемии в глюкозотолерантном тесте, а в случае раннего менархе – к более высокой концентрации в крови свободного эстрадиола [9]. В свою очередь, известно, что гиперэстрогемия является значимым фактором риска развития РЭ [16]. Кроме того, одним из важных моментов в развитии метаболических нарушений является характер вскармливания. Искусственное вскармливание, как известно, в большинстве случаев вызывает нарушения углеводного и липидного обмена в условиях сниженного иммунитета [8]. Вошедшие в уравнение дискриминантной функции гормонально-метаболические показатели (ХС-ЛПНП, лептин, тестостерон, прогестерон, уровень гликемии натощак) демонстрируют широкий спектр соответствующих нарушений, выраженных в наибольшей степени у больных РЭ с метаболическим синдромом. Наряду с другими показателями уровень экспрессии PTEN явился значимым признаком, что согласуется с данными о наличии этого белка в гиперплазированном эндометрии и о постепенной утрате экспрессии этого онкосупрессора, блокирующего проведение сигнала с активированного рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 типа, преимущественно в эндометриодных карциномах [32].

Факторы, ассоциированные с метаболическим синдромом, такие как гиперинсулинемия, избыток инсулиноподобных факторов роста (ИФР), недостаток экспрессии белков, связывающих ИФР, гиперлептинемия, гиперлипидемия, сочетающиеся часто с гиперэстрогемией, способны оказывать модифицирующее воздействие на прогноз больных РЭ через связь с глубиной инвазии опухоли в миометрий и распространением опухоли на цервикальный канал [22]. Собственные данные предварительных исследований показывают, что уровень ИФР-I, основного белка, связывающего ИФР (IGFBP-3), и протеиназы IGFBP-4 и -5 – RAPP-A, в опухолях эндометрия достоверно выше по сравнению с гиперплазированным эндометрием с максимальными значениями показателей у больных РЭ с метаболическим синдромом. Уровень ИФР-I и RAPP-A в опухолях эндометрия зависел от экспрессии рецепторов стероидных гормонов и был значительно выше в онкосупрессора PTEN и был значительно выше в

PTEN-негативных и рецептор-положительных опухолях. Эти результаты представляют значительный интерес, поскольку PTEN подавляет антиапоптозные эффекты фосфоинозитол-3 киназа / серинтреонин протеинкиназа / Akt сигнального пути, который активируется в клетке при связывании рецептора ИФР с лигандами. В литературе есть данные о взаимосвязи между уровнем основного белка, связывающего ИФР, – IGFBR-3, у больных РЭ с метаболическим синдромом и уровнем лептина, инсулина и глюкозы в сыворотке крови, что, возможно, свидетельствует о наличии регуляции внутриопухолевого уровня IGFBR-3 лептином, инсулином и глюкозой [32].

Анализ наиболее значимых факторов, вошедших в дискриминантные прогностические модели для больных РЭ с метаболическим синдромом и без метаболических нарушений, показал, что статистически значимым фактором в обеих моделях является уровень металлопротеиназы PAPP-A в опухоли. Исследования показали, что данный белок обладает свойствами специфической протеиназы IGFBR-4 и -5, секретируется не только клетками трофобласта, но и обнаруживается в фолликулярной жидкости, в семенной и простатической жидкости, продуцируется стромальными клетками нормального, гиперплазированного и малигнизированного эндометрия, а также рядом опухолей эпителиального происхождения. Причем в малигнизированном эндометрии уровень экспрессии PAPP-A был значительно выше по сравнению с гиперплазированным (иммуногистохимическое исследование), что созвучно полученным нами данным. В то же время результаты нашего исследования показали, что в части опухолей PAPP-A не продуцируется. В плане прогноза в обеих группах высокий уровень PAPP-A в опухоли ассоциировался с неблагоприятным прогнозом. Учитывая полученные результаты и имеющиеся данные литературы, можно предположить, что больные с ГПЭ и РЭ с метаболическим синдромом имеют собственные факторы прогноза, отличающиеся от общей группы больных и ассоциированные с системой инсулиноподобных факторов роста.

Современные программы коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами эндометрия

Известно, что риск опухолевой трансформации ГПЭ при различных метаболических нарушениях гормонального обмена возрастает в 7–9 раз. Вместе с тем нет единой точки зрения на вопрос, как в данном контексте рассматривать метаболический синдром – как один из многих известных модифицирующих факторов риска или как фундамент, на котором формируются ГПЭ. Традиционные методы лечения ГПЭ, в том числе на фоне МС, не включают коррекцию метаболических нарушений [15]. Однако имеются примеры регрессии

атипичной эндометриальной гиперплазии, резистентной к прогестинам, у больных в сочетании с диабетом, инсулинорезистентностью, синдромом поликистозных яичников и бесплодием при терапии метформинном или в его сочетании с оральными контрацептивами. Можно предположить, что метаболическая коррекция гормонально-метаболических нарушений будет способствовать снижению риска развития РЭ. В этом плане эффективна разработка как методов прогнозирования течения ГПЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации.

Современные подходы к метаболической реабилитации больных раком эндометрия

В коррекции метаболического синдрома важное место занимает изменение образа жизни – соблюдение диеты и выполнение умеренных физических упражнений. Изменение образа жизни у лиц с метаболическими нарушениями в течение 3 лет снижает риск развития осложнений МС почти на 58 % [12]. Доказано, что систематическое соблюдение диеты (снижение массы тела на 5 %, ограничение жиров в суточном рационе и насыщенных жирных кислот, увеличение доли приема клетчатки) и физическая нагрузка не менее 30 мин в день с продолжительностью таких мероприятий в течение 3–6 мес приводит к достоверному снижению массы тела на 11 %, окружности талии – на 9 %, уровня холестерина ЛПНП – на 13 % и триглицеридов – на 24%, что сочетается с улучшением инсулиночувствительности – на 15 % [33].

В последние годы существенно изменились принципы лечения МС, однако ни один из способов не обеспечивает длительного успеха [33, 39]. Не менее чем у 90 % пациенток исходная масса тела восстанавливается в течение первого года после окончания диетотерапии [17]. Данное обстоятельство называется «weight cycling» (круговорот веса тела) [35]. В лечении основного компонента МС – ожирения – наиболее эффективным является сочетание диетотерапии, повышение физической нагрузки и поведенческой терапии, при условии длительного наблюдения и поддержки со стороны медицинских работников [36].

Весьма перспективными средствами лечения МС представляются диеты, в которых делается акцент на полезных для здоровья продуктах, в частности диеты DASH и средиземноморская. Эти диеты богаты фруктами, овощами и клетчаткой, содержат мало насыщенных жиров и могут включать много мононенасыщенных жиров. В рамках программ по снижению веса такой рацион позволит устранить многие факторы риска МС, включая инсулинорезистентность и воспаление. Хороший эффект имеется при присоединении физических нагрузок, который обусловлен повышением чувствительности к инсулину, снижением уровня глюкозы в крови. Доказано, что улучшение чувствительности к инсулину зависит от степени

физических нагрузок: чем выше эти нагрузки, тем больше эффект. Физическая активность, даже в отсутствие снижения веса, способствует уменьшению жировых отложений в клетчатке внутренних органов и в подкожной клетчатке живота. Важным моментом является необходимость индивидуального подхода к выбору объема (частота, длительность по времени) и типа (статический, динамический) физических упражнений.

Следует отметить определенные особенности метаболического синдрома у больных РЭ. Больные РЭ – соматически отягощенный контингент лиц с длительным анамнезом по гипертонической болезни и сахарному диабету. Причем до установки основного диагноза более 40 % больных РЭ получают систематическую антигипертензивную терапию, а 14 % – антидиабетическое лечение. Частота диабета у больных РЭ составляет 1,3–22 %, при том, что при проведении теста на толерантность к глюкозе у 72 % больных РЭ выявляются его нарушения [17].

В ряде исследований показано, что возможна коррекция метаболических нарушений в составе комплексной терапии как у больных ГПЭ в плане профилактики РЭ, так и у больных РЭ в плане повышения качества жизни и снижения летальности, не ассоциированной с основным заболеванием. Уникальной особенностью РЭ является то, что эти больные, как правило, страдают ожирением, которое явилось значимым фактором риска развития злокачественной опухоли. Как правило, эти больные не предпринимают усилий по изменению стиля жизни и по борьбе с ожирением после установки диагноза. Показано, что интервенционные программы по изменению образа жизни (гипокалорийная диета, физические нагрузки, формирование ограничительного типа пищевого поведения) у больных РЭ с ожирением достаточно эффективны [37]. Интересно отметить, что даже у значительной части соматически здоровых женщин с ожирением имеются психо-эмоциональные нарушения (тревога, депрессии, тревожно-депрессивные нарушения, ипохондрия) и нарушение пищевого поведения [35]. У больных РЭ с ожирением, получивших противоопухолевое лечение и ведущих после этого обычный для себя образ жизни, качество жизни обычно не страдает, однако со временем значительно возрастает количество депрессий по сравнению с больными РЭ, изменившими стиль жизни (питание, физические нагрузки) [2]. Результаты 12-месячного рандомизированного исследования по изменению стиля жизни у тучных больных РЭ I–II стадий показали, что в целом данная интервенция не влияла на глобальное качество жизни. Однако у похудевших пациенток значительно повысилась самооценочность, эмоциональное здоровье, изменился тип пищевого поведения с преобладанием самоограничительного варианта. Кроме того, у успешно похудевших больных РЭ

частота эпизодов дисингибирования (растормаживания), т.е. количество эпизодов потери контроля над питанием вследствие дисингибиторов (стресс, изменение настроения, алкоголь), было выше, чем у пациентов, набравших вес, что диктует необходимость пристального изучения данного феномена [27].

Известно еще одно исследование по изучению ассоциации качества жизни у больных РЭ с индексом массы тела и уровнем физической нагрузки. Выявлено, что женщины, регулярно встречающиеся со специалистами по вопросам снижения веса и выполняющие их рекомендации по физическим упражнениям, имеют более высокий уровень качества жизни по сравнению с женщинами, не получающими такой помощи. Многофакторный анализ выявил, что уровень выполнения физических упражнений и значения индекса массы тела у больных РЭ явились факторами, ассоциированными с качеством жизни. Эти результаты наглядно демонстрируют роль онкогинеколога и психотерапевта в повышении метаболической реабилитации больных РЭ с МС [31].

Рациональная фармакотерапия помогает более интенсивно снижать массу тела, предотвращает развитие рецидивов, улучшает метаболические показатели и закрепляет приверженность больных лечению. Показано, что известный антидиабетический препарат метформин ингибирует пролиферацию в клеточных линиях РЭ ECC-1 и Ishikawa за счет активации аденозинмонофосфаткиназы и ингибирования mTOR сигнального пути. Недавно были представлены новые аспекты метформина, который, кроме своего мягкого гипогликемического действия, снижает выраженность гиперинсулинемии, облегчает высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, увеличивает экспрессию инсулиновых рецепторов на адипоцитах, уменьшает пролиферацию эндотелиоцитов, гладкой мускулатуры и фибробластов в условиях гипоксии [38]. Показано, что при высоко- и умереннодифференцированном РЭ наблюдается значимо более высокий уровень инсулина и С-пептида в сыворотке крови по сравнению с больными с низкодифференцированными и неэндометриоидными опухолями. Кроме того, уровень инсулинемии позитивно коррелировал со стадией заболевания при высоко- и умереннодифференцированных опухолях. У части пациенток с РЭ гиперинсулинемия и инсулинорезистентность ассоциировались с агрессивным течением заболевания, но это не являлось результатом повреждения ДНК, что позволяет предположить эффективность антидиабетических препаратов, глитазонов и статинов в лечении этой категории больных [9].

В настоящее время одобрены два лекарственных препарата для длительного лечения ожирения: сибутрамин и орлистат. Сибутрамин относится к ингибиторам обратного захвата норадреналина и

серотонина. Препарат нормализует уровень углеводов и липидов в крови в соответствии со степенью снижения веса. Орлистат (ингибитор панкреатической липазы) снижает всасывание поступающих с пищей жиров на 30 % и приводит к снижению уровня глюкозы и артериального давления в соответствии со степенью снижения веса, при этом уровень липидов снижается сильнее, вероятнее всего, из-за уменьшения всасывания жиров.

Таким образом, метаболическая коррекция гормонально-метаболических нарушений у больных ГПЭ с высоким риском развития РЭ может способствовать снижению риска злокачественной

трансформации, что определяет необходимость дальнейшей разработки как методов прогнозирования течения ГПЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации. Метаболическая реабилитация больных РЭ – это, прежде всего, изменение стиля жизни в сочетании с рациональной фармакотерапией, которая позволит улучшить качество жизни, а также повысить показатели выживаемости вследствие снижения тяжести сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений, минимизации проявлений поздних сосудистых осложнений, сахарного диабета и снижения риска развития полинеоплазий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука; 2000, 199 с.
2. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2001. 247с.
3. Александровский Я.А. Молекулярные механизмы взаимодействия патологических процессов при совместном протекании сахарного диабета и рака. Научные и клинические аспекты. Биохимия. 2002; 67 (12): 1611–1631.
4. Cannata D., Fierz Y., Vijayakumar A., LeRoith D. Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? Mt Sinai J Med. 2010 Mar-Apr; 77 (2): 197–213. doi: 10.1002/msj.20167.
5. Larsson S.C., Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. Diabetologia. 2011 May; 54 (5): 1013–8. doi: 10.1007/s00125-011-2051-6.
6. Larsson S.C., Manziros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2007 Aug 15; 121 (4): 856–62.
7. Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. Cancer Causes Control. 2011 Feb; 22 (2): 189–97. doi: 10.1007/s10552-010-9686-3.
8. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез. Вопросы онкологии. 2001; 47 (2): 148–155.
9. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука; 2004, 340 с.
10. Анцифоров М.Б. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. М., 2000: 53–61.
11. Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные образования: степень риска и меры воздействия. Российский онкологический журнал. 2007; 3: 25–28.
12. Артымух Н.В., Гуляева Л.Ф., Иленко Е.В., Магарилл Ю.А., Хоботкова Е.Л. Молекулярно-генетические аспекты рака эндометрия у женщин с нейроэндокринными нарушениями. Сибирский онкологический журнал. 2007; Приложение № 1: 5–8.
13. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал. 2001; 2: 56–62.
14. Wang C., Wang X., Gong G., Ben Q., Qiu W., Chen Y., Li G., Wang L. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Int J Cancer. 2012 Apr 1; 130 (7): 1639–48. doi: 10.1002/ijc.26165.
15. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Винтизенко С.И., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. Российский онкологический журнал. 2010; 1: 23–25.
16. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б., Васильев Д.А., Ковалевский А.Ю., Максимов С.Я., Чепик О.Ф., Гершфельд Э.Д. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака эндометрия. Вопросы онкологии. 2003; 49 (1): 55–59.
17. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы. Consillium Medicum. 2005; 7 (9): 725–733.
18. Kuramoto H., Jobo T., Ohkawara S., Nata H. Endometrial carcinoma: one disease? Endometr. Cancer. 2000; 10: 69–70.
19. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шашова Е.Е., Коваль В.Д., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы. Биоорганическая химия. 2012; 38 (1): 106.
20. Панков Ю.А. Революционные перемены в эндокринологии. Проблемы эндокринологии. 2005; 51 (6): 3–8.
21. Burroughs K.D., Dunn S.E., Barrett J.C., Taylor J.A. Insulin-like growth factor I: a key regulator of human cancer risk. J Natl Cancer Inst. 1999 Apr 7; 91 (7): 579–81.
22. Берштейн Л.М. Современная эндокринология гормонозависимых опухолей. Вопросы онкологии. 2002; 48 (4): 496–503.
23. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? Практическая онкология. 2004; 5 (1): 1–8.
24. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины. Гинекология. 2005; 7 (1): 51–53.
25. Alcazar J.L., Galan M.J., Jurado M., Lopez-Garcia G. Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: correlation with tumor characteristics and rise for recurrence. Gynecol Oncol. 2002 Feb; 84 (2): 258–62.
26. Петунина Н.А. Современные подходы к лечению ожирения. Гинекология. 2002; 4 (1): 32–35.
27. Кобалава Ж.Д., Толкачев В.В. Метаболический синдром: принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2005; 7: 451–458.
28. Мерабишвили В.М., Сафронникова Н.Р. Злокачественные новообразования женских половых органов (заболеваемость). Материалы IX Всероссийской конференции онкологов «Гормонозависимые опухоли» СПб., 2002. С. 61–63.
29. Киселев В.И., Мужейник Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов. Акушерство и гинекология. 2006; 3: 55–59.
30. Session D.R., Kalli K.R., Tummon I.S., Damario M.A., Dumesic D.A. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. Gynecol Endocrinol. 2003 Oct; 17 (5): 405–7.
31. Yamada K.M., Araki M. Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis. J Cell Sci. 2001 Jul; 114 (Pt 13): 2375–82.
32. Horn L.C., Schmidt D. Recommendations for the oncologic pathology report and morphologic factors associated with prognosis in endometrial carcinoma. Zentralbl Gynakol. 2002 Jan; 124 (1): 36–44.
33. Баиринов В.В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия. Материалы V ежегодной Российской онкологической конференции. М., 2002: 82–83.
34. Бутрова С.А. Лечение ожирения. М.: Медицина, 2002. 21с.
35. Соколов Е.И., Миронова Е.К., Зыкова А.А. Гормональная дезинтеграция при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2008; 86 (2): 52–56.
36. Kalli K.R., Chen B.K., Bale L.K., Gernand E., Overgaard M.T., Ovig C., Cliby W.A., Conover C.A. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) expression and insulin-like growth factor binding protein-4 protease activity in normal and malignant ovarian surface epithelial cells. Int J Cancer. 2004 Jul 10; 110 (5): 633–40.
37. Лекции по онкогинекологии / Под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова, В.М. Нечушкиной. М.: МЕДпресс-информ; 2009, 432 с.
38. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы. Consillium Medicum. 2005; 7 (9): 725–733.

Поступила 11.05.16

Принята в печать 5.09.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: alacher@list.ru. SPIN-код: 2522-7513.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

Саприна Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра эндокринологии и диабетологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tvsaprina@sibmail.com. SPIN-код: 2841-2371.

Гончикова Октябрина Эрдемовна, врач-ординатор, кафедра эндокринологии и диабетологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: oktya@mail.com.

Кошечев Татьяна Юрьевна, врач-эндокринолог, Городская клиническая больница № 3 (г. Томск, Российская Федерация).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND CANCER

A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets¹, T.V. Saprina², O.E. Gonchikova², T.Yu. Koshchevets³

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

Tomsk City Hospital № 3, Tomsk, Russia³

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. e-mail: alacher@list.ru¹

Abstract

The literature review deals with the problem of metabolic correction of hormonal-metabolic disturbances in patients with endometrial hyperplasia (EH) and endometrial cancer (EC) occurring concurrently with metabolic syndrome. Along with a conventional treatment, metabolic syndrome correction for EH and EC patients is expected to contribute to the reduction in the risk of recurrent EC. The development of new methods for predicting EH outcome as well as options for metabolic rehabilitation of these patients is required.

Key words: metabolic rehabilitation, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, metabolic syndrome.

REFERENCES

1. *Bershtein L.M.* Hormonal carcinogenesis. St. Petersburg; 2000, 199 p. [in Russian]
2. *Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A.* Clinical lectures on gynecological endocrinology. Moscow; 2001, 247p. [in Russian]
3. *Alexandrovsky Ya.A.* the molecular relationship between of diabetes mellitus and endometrial cancer. Scientific and clinical aspects. *Biochemistry.* 2002; 67 (12): 1611–1631. [in Russian]
4. *Cannata D., Fierz Y., Vijayakumar A., LeRoith D.* Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? *Mt Sinai J Med.* 2010 Mar-Apr; 77 (2): 197–213. doi: 10.1002/msj.20167.
5. *Larsson S.C., Wolk A.* Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia.* 2011 May; 54 (5): 1013–8. doi: 10.1007/s00125-011-2051-6.
6. *Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A.* Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007 Aug 15; 121 (4): 856–62.
7. *Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T.* Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2011 Feb; 22 (2): 189–97. doi: 10.1007/s10552-010-9686-3.
8. *Berstein L.M.* Age, environmental factors, and hormonal carcinogenesis. *Problems in Oncology.* 2001; 47 (2): 148–155. [in Russian]
9. *Bershtein L.M.* Endocrine oncology: traditions, modernity and prospects. St.Petersburg; 2004, 340 p. [in Russian]
10. *Antsifirov M.B.* Obesity. Metabolic syndrome. Diabetes mellitus type 2. Moscow; 2000: 53–61. [in Russian]
11. *Vasilyev D.A., Semenova N.V., Bershtein L.M.* Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and malignancies: risk assessment. *Russian Journal of Oncology.* 2007; 3: 25–28. [in Russian]
12. *Artymuk N.V., Gulyaeva L.F., Ilenko E.V., Magarill Yu.A., Khabotkova E.L.* Molecular-genetic aspects of endometrial cancer with neuroendocrine disorders. *Siberian Journal of Oncology.* 2007; Suppl.1: 5–8. [in Russian]
13. *Butrova S.A.* Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and approaches to treatment. *Russian Medical Journal.* 2001; 2: 56–62. [in Russian]
14. *Wang C., Wang X., Gong G., Ben Q., Qiu W., Chen Y., Li G., Wang L.* Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2012 Apr 1; 130 (7): 1639–48. doi: 10.1002/ijc.26165.
15. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomiets L.A., Vintzenko S.L., Bochkareva N.V., Chernyshova A.L.* Proteasome activity and concentration of growth factors in renal, bladder and endometrial carcinomas. *Russian Journal of Oncology.* 2010; 1: 23–25. [in Russian]

16. *Berstein L.M., Chernobrovkina A.Ye., Gamayunova V.B., Vasilyev D.A., Kovalevsky A.Yu., Maximov S.Ya., Chepik O.F., Gershfeld E.D.* Aromatase levels, estrogen concentration in tumor versus course of endometrial cancer. *Problems in Oncology*. 2003; 49 (1): 55–59. [in Russian]
17. *Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Demicheva O.Yu., Poryvkina O.N.* Metabolic syndrome: therapeutical options and prospects. *Consillium Medicum*. 2005; 7 (9): 725–733. [in Russian]
18. *Kuramoto H., Jobo T., Ohkawara S., Hata H.* Endometrial carcinoma: one disease? *Endometr. Cancer*. 2000; 10: 69–70.
19. *Kondakova I.V., Spirina L.V., Shashova E.E., Koval V.D., Chernyshova A.L., Slonimskaya E.M.* Proteasome activity in tumors of the female reproductive system. *Bioorganic chemistry*. 2012; 38 (1): 106. [in Russian]
20. *Pankov Yu.A.* Revolutionary changes in endocrinology. *Problems in Endocrinology*. 2005; 51 (6): 3–8. [in Russian]
21. *Burroughs K.D., Dunn S.E., Barrett J.C., Taylor J.A.* Insulin-like growth factor I: a key regulator of human cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Apr 7; 91 (7): 579–81.
22. *Bershtein L.M.* Endocrinology of hormone-dependent tumors. *Problems in Oncology*. 2002; 48 (4): 496–503. [in Russian]
23. *Bershtein L.M.* Epidemiology, pathogenesis and prevention of endometrial cancer: stability or evolution? *Practical Oncology*. 2004. 5 (1): 1–8. [in Russian]
24. *Tsallagova E.V., Prilepskaya V.N.* The role of the reduction in overweight in restoring the function of the female reproductive system. *Gynecology*. 2005; 7 (1): 51–53. [in Russian]
25. *Alcazar J.L., Galan M.J., Jurado M., Lopez-Garcia G.* Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: correlation with tumor characteristics and rise for recurrence. *Gynecol Oncol*. 2002 Feb; 84 (2): 258–62.
26. *Petunina N.A.* Modern approaches to the treatment of obesity. *Gynecology*. 2002; 4 (1): 32–35. [in Russian]
27. *Kobalova Zh.D., Tolkacheva V.V.* Metabolic syndrome: treatment principals. *Russian Medical Journal*. 2005; 7: 451–458. [in Russian]
28. *Merabishvili V.M., Safronnikova N.R.* Malignant neoplasms of female genital organs (morbidity). The Abstr. Book of the IX Russ. Conf. of Oncologists «Hormone-Dependent Tumors». St. Petersburg; 2002: 61–63. [in Russian]
29. *Kiselyev V.I., Muzheik E.L.* The role of estrogen metabolites in carcinogenesis of reproductive organs. *Obstetrics and gynecology*. 2006; 3: 55–59. [in Russian]
30. *Session D.R., Kalli K.R., Tummon I.S., Damario M.A., Dumesic D.A.* Treatment of atypical endometrial hyperplasia with aninsulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol*. 2003 Oct; 17 (5): 405–7.
31. *Yamada K.M., Araki M.* Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis. *J Cell Sci*. 2001 Jul; 114 (Pt 13): 2375–82.
32. *Horn L.C., Schmidt D.* Recommendations for the oncologic pathology report and morphologic factors associated with prognosis in endometrial carcinoma. *Zentralbl Gynakol*. 2002 Jan; 124 (1): 36–44.
33. *Barinov V.V.* The world standards and treatment outcomes for endometrial cancer. The 5-th annual Russian Cancer Conference: Conference Proceedings. Moscow; 2002: 82–83. [in Russian]
34. *Butrova S.A.* Treatment of obesity. Moscow; 2002, 21 p. [in Russian]
35. *Sokolov E.I., Mironova E.K., Zylova A.A.* Hormone disintegration in metabolic syndrome. *Clinical Medicine*. 2008; 86 (2): 52–56. [in Russian]
36. *Kalli K.R., Chen B.K., Bale L.K., Gernand E., Overgaard M.T., Ovig C., Cliby W.A., Conover C.A.* Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) expression and insulin-like growth factor binding protein-4 protease activity in normal and malignant ovarian surface epithelial cells. *Int J Cancer*. 2004 Jul 10; 110 (5): 633–40.
37. *Lections on gynecological oncology / Eds. M.I. Davydov, V.V. Kuznetsov, V.M. Nechushkina.* Moscow; 2009, 432 p. [in Russian]
38. *Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Demicheva O.Yu., Poryvkina O.N.* Metabolic syndrome: therapeutical options and prospects. *Consillium Medicum*. 2005; 7 (9): 725–733. [in Russian]

Received 11.05.16

Accepted 5.09.16

ABOUT THE AUTHORS

Chernyshova Alena L., MD, DSc, Principal Investigator, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: alacher@list.ru.

Kolomiets Larisa A., MD, DSc, Professor, Honored Science Worker of Russian Federation, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6316-1146.

Saprina Tatyana V., MD, DSc, Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tvsaprina@sibmail.com. SPIN-code: 2841-2371.

Gonchikova Oktyabrina E., Physician, Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: oktya@mail.com.

Koshchevets Tatyana Yu., Endocrinologist, Tomsk City Hospital № 3 (Tomsk, Russian Federation).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests