

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КОВАЛЕНКО ИРИНА МИХАЙЛОВНА

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И
РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ И НЕ
СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Берштейн Л.М.

Санкт-Петербург

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Сахарный диабет.....	16
1.1.1 Эпидемиология и классификация сахарного диабета.....	16
1.1.2 Сахарный диабет 2 типа как фактор риска развития онкологической патологии.....	19
1.1.3 Антидиабетическая терапия и рак.....	23
1.2 Рак молочной железы.....	31
1.2.1 Заболеваемость раком молочной железы и его классификация.....	31
1.2.2 Влияние диабета на клинико-морфологические особенности рака молочной железы.....	34
1.3 Рак эндометрия.....	37
1.3.1 Заболеваемость раком эндометрия и его классификации.....	37
1.3.2 Влияние диабета на клинико-морфологические особенности рака эндометрия.....	40
1.4 Потенциальные механизмы влияния сахарного диабета 2 типа на опухолевую ткань.....	42
1.4.1 Гормонально-метаболические особенности больных сахарным диабетом, страдающих онкологической патологией.....	42
1.4.2 Сахарный диабет и степень «сохранности» ДНК и генома...	45
1.4.2.1 Маркеры системного повреждения ДНК.....	45

1.4.2.2	Длина теломер лейкоцитов при злокачественных новообразованиях и диабете.....	46
1.5	Сахарный диабет, коморбидность и характеризующие ее параметры.....	49
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		
2.1	Общая характеристика исследования и включенных в него больных.....	54 57
2.2	Антропометрические данные.....	57
2.3	Гормонально-метаболические показатели.....	
2.4	Характеристика опухолевой ткани	59
2.4.1	Клинико-морфологические параметры.....	
2.4.2	Исследование рецепторного фенотипа опухолевой ткани у больных раком молочной железы и раком эндометрия.....	65
2.5	Исследование маркеров повреждения и сохранности генетического материала (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, длина теломер лейкоцитов).	65 66
2.6	Определение индекса коморбидности.....	69
2.7	Статистические методы анализа результатов.....	
Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ (сравнительные особенности рака молочной железы и рака эндометрия при сахарном диабете 2 типа: характеристика больных и опухолевого процесса)		
3.1	Рак молочной железы	70
3.1.1	Оценка антропометрических данных больных	
3.1.2	Сравнительная оценка стадии злокачественного процесса у больных раком молочной железы.....	73
3.1.3	Сравнительная оценка клинико-морфологических параметров рака молочной железы	78
		83

3.1.4	Характеристика диабета и оценка влияния антидиабетической терапии.....	88
3.2	Рак эндометрия	
3.2.1	Оценка антропометрических данных больных.....	90
3.2.2	Сравнительная оценка стадии злокачественного процесса у больных раком эндометрия.....	94
3.2.3	Сравнительная оценка гистологических особенностей карцином эндометрия	99
3.2.4	Характеристика диабета и оценка влияния антидиабетической терапии	102
3.3	Оценка гормонально-метаболических параметров у больных раком молочной железы и раком эндометрия, страдающих диабетом	105
3.4	Сравнительная оценка маркеров повреждения и сохранности ДНК/генома у больных раком молочной железы и эндометрия.....	107
3.4.1	Исследование уровня 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина.....	109
3.4.2	Исследование длины теломер лейкоцитов.....	
3.5	Сравнительная оценка индекса коморбидности Чарльсон.....	113
	Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	123
	И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
	ВЫВОДЫ.....	127
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГБ - гипертоническая болезнь

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид – 1

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИГХ - иммуногистохимический анализ

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИМТ – индекс массы тела

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1

ЛУ- лимфатический узел

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПССП- пероральные сахароснижающие препараты

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РМЖ – рак молочной железы

РЭ – рак эндометрия

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СТГ – соматотропный гормон

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

8-OHdG - 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин

β – ЛП – β – липопротеиды

ESMO – European society for medical oncology (Европейское общество медицинской онкологии)

FIGO – International federation of gynecology and obstetrics (Международная федерация акушеров-гинекологов)

HER-2/neu - онкоген HER-2/neu

НОМА-IR - Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности)

RE –рецептор эстрогенов

RP –рецептор прогестерона

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Сахарный диабет (СД) является важной и сложной проблемой для современного здравоохранения. Это обусловлено высокой заболеваемостью диабетом и дальнейшей тенденцией к увеличению числа больных, хроническим течением и высокой инвалидизацией [2]. Численность людей, страдающих диабетом, за последние 10 лет во всем мире увеличилась более, чем в 2 раза [26]. По прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 году будет 642 млн больных. При этом заболеваемость (прежде всего, за счет диабета 2 типа, СД2) выше у лиц старше 50 лет; в результате оказывается, что большая часть больных СД2 имеют возраст, в котором чаще всего развивается и онкологическая патология. Действительно, проведенные многочисленные исследования подтвердили повышенную распространенность онкологических заболеваний у пациентов, страдающих СД2, а также более частое повышение гликемии у онкологических больных по сравнению с общей популяцией [61, 118, 126, 186]. Частота встречаемости диабета у онкологических пациентов по некоторым данным составляет 7-15% [185]. Рак эндометрия (тела матки) (РЭ) и рак молочной железы (РМЖ) являются наиболее часто встречающимися опухолями у больных СД [54, 195]. Так, в выполненном в Санкт-Петербурге популяционном исследовании, включавшем 15813 больных диабетом, было выявлено 5,4% онкологических больных. При этом 17,1% случаев приходилось на РМЖ и 10,7% - на РЭ от всей когорты больных со злокачественными заболеваниями [11]. Данные опухоли, происходящие из гормонозависимых тканей, рассматриваются в нашей работе применительно к их «взаимоотношениям» с диабетом. Важно отметить, что увеличивающаяся распространенность СД влияет не только на риск развития целого ряда онкологических заболеваний, но и оказывает воздействие на морфологические характеристики опухолевой ткани. При обзоре имеющейся к настоящему времени литературы обращает внимание большее количество статей о

влиянии диабета на рак молочной железы, чем на рак эндометрия. Публикаций, в которых СД рассматривается как возможный модификатор течения онкологического заболевания, относительно мало. При этом, далеко не всегда в одной работе сопоставляют влияние СД2 на гормонально-метаболические параметры, коморбидность и факторы, связанные именно с опухолевым ростом. Имеющиеся в настоящее время выводы о характере влияния диабета на опухолевую ткань рака молочной железы и эндометрия не свободны от противоречий. Так, еще в 70-е годы прошлого века Я.В. Бохман выделил 2 патогенетических типа рака эндометрия. По его мнению, наиболее распространенный первый тип РЭ развивается на фоне эндокринно-метаболических нарушений: повышенной массы тела, инсулинорезистентности, нарушения липидного и углеводного обмена. Для этого типа характерны высокая дифференцировка, меньшая глубина инвазии опухоли в миометрий и более благоприятный прогноз [14]. Однако в настоящее время появляются публикации с иной точкой зрения. К примеру, по данным С.С. Billingsley et al., ожирение может сочетаться с неблагоприятными вариантами РЭ [76], а сахарный диабет встречается как при первом типе рака тела матки, так и при втором [194]. При этом немногочисленные исследования по изучению клинико-морфологических особенностей опухолевой ткани у больных РЭ и диабетом неоднородны. Есть исследования, в которых не установлено различий в морфологических характеристиках опухоли эндометрия и стадии FIGO у больных диабетом в сравнении с пациентками без диабета [176]; не выявлено влияния СД на опухолевую специфическую выживаемость больных РЭ [154]. В то же время, имеются работы с другими результатами. Например, по данным исследования Е. Steiner et al. (2001), пациенты с диабетом и РЭ имели значительно более глубокую инвазию миометрия и более частое метастатическое поражение лимфатических узлов по сравнению с больными без диабета [203].

Большинство имеющейся к настоящему времени научной литературы свидетельствует о негативном влиянии сахарного диабета на рак молочной железы и прогноз заболевания. У женщин с диабетом рак молочной железы при выявлении

имеет более продвинутые стадии заболевания [120, 156]. Хотя, по данным E. Guastamacchia et al. у больных СД на инсулинотерапии выявляется снижение пролиферативной активности аденокарциномы [132].

Следует добавить, что влияние сахарного диабета на рецепторный фенотип новообразований репродуктивной сферы (как параметра, ассоциированного с течением опухолевого процесса) недостаточно изучено, а исследования, посвященные гормоночувствительности РЭ у данной категории больных, немногочисленны [144]. В исследовании, выполненном в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2005 г., была проанализирована частота встречаемости рецепторов половых гормонов в опухолевой ткани у больных РМЖ и диабетом [12]. Было установлено, что у женщин репродуктивного возраста с диабетом достоверно преобладают опухоли RE+RP- по сравнению с больными без СД. В группе больных менопаузального возраста наличие диабета не отражалось на представленности рецепторов половых гормонов в опухолях. S. Liao et al. (2010) получили похожие результаты [155]. По результатам исследования Bronsveld H. K et al. (2017), женщины в пременопаузе с диабетом имеют тенденцию к развитию трижды негативных и базальноподобных опухолей, которые обычно связаны с плохим прогнозом [82].

Не менее важным является то, сахарный диабет и его осложнения являются ключевыми компонентами коморбидности и значительно утяжеляют соматический статус больных. Это необходимо учитывать при выборе объема оперативного вмешательства, назначении химио-, лучевой и даже гормонотерапии. В результате, данная категория больных, по ряду данных, должна получать и иногда получает консервативное лечение в редуцированном варианте [138], что снижает эффективность этих терапевтических подходов. В целом, многочисленные публикации подтверждают снижение общей выживаемости онкологических больных, страдающих сахарным диабетом [71, 86, 96].

Весьма актуальным остается вопрос поиска потенциальных маркеров, которые могут быть связаны как с агрессивностью опухолевого процесса [48], так и с заболеванием диабетом. В этом отношении привлекают внимание, в частности,

длина лейкоцитарных теломер (участвующих в обеспечении стабильности генома), которая активно исследуется у пациентов как с опухолями репродуктивной системы, так и с СД2 [178], и содержание в крови маркера системного повреждения ДНК – 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина. Однако работ, посвященных изучению этих маркеров у пациенток, одновременно страдающих РМЖ или РТМ, с одной стороны, и СД2, с другой, обнаружить не удалось.

Таким образом, возникает необходимость выявлять и сравнивать особенности опухолевого процесса этих двух локализаций у больных диабетом. Важен поиск потенциальных связей между антропометрическими, гормонально-обменными параметрами женщин, клинико-морфологическими характеристиками опухолей с одной стороны, и влиянием сахарного диабета и антидиабетической терапии с другой стороны. Понимание этих особенностей позволит дать прогноз дальнейшего течения онкологического заболевания (рака молочной железы и эндометрия) в сочетании с СД2, и, возможно, снизить уровень смертности от них. Выявление потенциальных механизмов влияния сахарного диабета 2 типа и сахароснижающей терапии на опухолевую ткань, как можно надеяться, позволит предложить доступные и имеющие практический смысл методы эндокринно-метаболической реабилитации больных.

Степень разработанности темы исследования

В многочисленных исследованиях, выполненных в разных странах, изучается влияние диабета на риск развития онкологической патологии, в том числе, на РМЖ и РЭ [126, 185, 37]. Тем не менее, работ, в которых сахарный диабет рассматривается как возможный модификатор течения онкологического заболевания, значительно меньше. К тому же, исследований, где сравнивается в одной работе влияние СД на новообразования разных гормонозависимых тканей, таких как рак молочной железы и эндометрия, обнаружить не удалось.

В условиях разрастающейся эпидемии (по сути, пандемии) сахарного диабета, с одной стороны, и роста заболеваемости РЭ и РМЖ, с другой, необходимы как

изучение особенностей течения онкологических заболеваний в сочетании с диабетом (что есть основания регистрировать уже в момент диагностики опухолевого процесса), так и выявление возможных патогенетических механизмов. Анализ литературы по данной теме позволяет сделать вывод о том, что проблема рака молочной железы и рака эндометрия, возникшего на фоне СД2, остается актуальной и требует дальнейших исследований.

Цель исследования: сравнение клинико-морфологических особенностей рака молочной железы и рака эндометрия у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом 2 типа, и анализ возможных причин различий в исследуемых параметрах в случае их выявления.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие **задачи:**

1. Изучить особенности опухолевого процесса (прежде всего, стадия, гистологический вариант, рецепторный фенотип опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов /ЛУ/) у нелеченных /не получавших противоопухолевой терапии/ больных РМЖ и РЭ, страдающих сахарным диабетом 2 типа, сравнив их с аналогичной по возрасту группой больных без СД, поступавших в течение 6-9-летнего периода времени (начиная с 2008 г.) на отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова.
2. Оценить связь между величиной индекса массы тела (ИМТ), выраженностью гликемии и длительностью диабета, с одной стороны, и особенностями опухолевого процесса в момент его выявления, с другой, у страдающих СД2 больных РМЖ и РЭ.
3. Оценить влияние сахарного диабета на общий соматический статус больных в упомянутых группах путем определения индекса коморбидности Чарльсон (Charlson).
4. Изучить роль потенциальных внеопухолевых маркеров агрессивности опухолевого роста (длина теломер лейкоцитов и уровень 8-гидрокси-2-

дезоксигуанозина /8-ОН-dG/ в сыворотке крови) у страдающих и не страдающих диабетом 2 типа и не подвергавшихся противоопухолевой терапии больных РЭ и РМЖ.

5. Оценить возможное модифицирующее влияние на клинико-морфологические особенности опухолевого процесса различных вариантов антидиабетической терапии, используемой к моменту выявления онкологического заболевания.

Научная новизна исследования

Впервые на основании анализа большого клинического материала и лабораторных данных в одной работе дана сравнительная оценка особенностей опухолевого процесса при нелеченом РМЖ и РЭ у больных диабетом.

Изучено влияние сахарного диабета на параметры, сравнительно характеризующие коморбидность (индекс Charlson) больных РМЖ и РЭ.

Выполнен сравнительный анализ внеопухолевых маркеров агрессивности течения злокачественного новообразования и гормонально-метаболических параметров в сопоставлении с клинико-морфологическими особенностями опухолевой ткани РЭ и РМЖ у больных, страдающих и не страдающих СД2.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведенная работа позволила оценить связь гипергликемии/степени компенсации СД2 и данных антропометрии (избыточной или нормальной массы тела) с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса у нелеченых больных РМЖ и РЭ. Определена роль предшествующей антидиабетической терапии. Изучено влияние факторов коморбидности и потенциальных маркеров повреждения/целостности генома у онкологических больных с диабетом 2 типа и без него. Полученные данные, в совокупности, позволили предложить рекомендации по дальнейшему ведению таких больных и

своевременной коррекции эндокринно-обменных нарушений в целях оптимизации лечения опухолевого процесса. Есть основания полагать, что реабилитация страдающих СД2 больных РЭ и РМЖ в этом направлении может повысить качество жизни, улучшить показатели общей выживаемости, снизить смертность от диабетической микро- и макроангиопатии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Несмотря на отчасти похожие факторы риска и гормон-ассоциированные патогенетические механизмы возникновения РМЖ и РЭ, диабет оказывает разное (опухолеспецифическое) влияние на эти новообразования и болеющих ими женщин. Если у больных РМЖ наличие СД2 по ряду клинико-морфологических признаков утяжеляет течение/характеристики заболевания, то у женщин с РЭ диабет (не самостоятельно, а в комбинации с ожирением) сочетается с более благоприятными характеристиками опухоли.
2. Более высокий уровень маркера окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в крови у больных РМЖ с диабетом может являться одной из характеристик, определяющих возможность более неблагоприятного течения опухолевого процесса при этом новообразовании.
3. На основании полученных в исследовании результатов (характеризующих, в частности, рецепторный фенотип опухолевой ткани) рекомендуется использовать метформин в качестве антидиабетического препарата первой линии у онкологических больных (в первую очередь, при сочетании СД2 с РМЖ).
4. Необходимы дальнейшие попытки оптимизации гормонально-метаболической реабилитации больных РЭ и РМЖ, страдающих диабетом (в том числе, не исключено, путем расширения перечня используемых антидиабетических средств за счет препаратов нового поколения /включая

глифлозины и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1/), что, как можно предположить, позволит повысить показатели общей выживаемости.

Апробация работы

Основные результаты работы представлены на:

- VII Всероссийском диабетологическом конгрессе: "Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий" (24 - 28 февраля 2015, Москва);
- Российской научно-практической конференции «Достижения в изучении, диагностике и лечении новообразований эндометрия» (17 - 18 марта 2016, Санкт-Петербург);
- Конкурсе научных работ молодых ученых (2016, Санкт-Петербург, НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова);
- Международной конференции: VII German-Russian seminar on endocrinology and diabetology (27-28 of April 2018, St.Petersburg, Russia);
- На конгрессе «IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (5 -8 июля 2018, Санкт-Петербург, постерный доклад);
- Заседаниях научной лаборатории онкоэндокринологии (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019) и межотделенческих конференциях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ.

Публикации результатов исследования

Результаты исследования были представлены в 11 опубликованных работах (одна из которых представлена и в англоязычной версии журнала), в том числе в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией – 3.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены (акт внедрения от 29.03.2019) в практическую деятельность хирургического онкогинекологического отделения и отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ и используются в учебном процессе научных отделений онкогинекологии и опухолей репродуктивной системы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ.

Личный вклад автора

Автор участвовал во всех этапах исследования, в разработке его дизайна. Коваленко И.М. самостоятельно выполнила анализ имеющейся к настоящему времени российской и зарубежной литературы, сбор и анализ исходных данных, статистическую обработку собранных материалов. Автором лично проанализирована информация, полученная из историй болезни в архиве «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». На основании полученных данных были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель состоит из 236 источников литературы, из которых 59 отечественных и 177 зарубежных авторов. Диссертационная работа содержит 14 рисунков и 50 таблиц.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

1.1.1 Эпидемиология и классификация сахарного диабета

Профилактика и эффективное лечение сахарного диабета являются одними из приоритетных направлений мирового здравоохранения [23]. По данным ВОЗ, сахарный диабет можно считать проблемой всех возрастов и всех стран [219, 220], так как он занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических болезней. Во всем мире насчитывается около 422 млн больных диабетом [219], а по прогнозам Международной Диабетической Федерации к 2040 году можно будет ожидать 642 млн больных [141]. Стремительный рост заболеваемости СД привел к принятию Резолюции ООН в 2006 году, направленной на координацию борьбы с СД во всем мире. Была подтверждена необходимость продолжения многосторонних усилий по развитию и совершенствованию системы охраны здоровья человека и обеспечению доступа к лечебным услугам и медико-санитарному просвещению, заключающуюся в повышении уровня информированности населения о диабете и связанных с ним осложнениях.

Говоря о значительном росте заболеваемости сахарным диабетом во всем мире, нельзя не затронуть проблему ожирения как одного из главных факторов риска развития диабета (особенно СД2). Всемирная организация здравоохранения признала ожирение эпидемией XXI века. В мире, по опубликованным в 2016 г. сведениям, свыше 650 миллионов взрослых старше 18 лет страдают ожирением [60]. По прогнозам предполагается, что к 2025 году от ожирения будут страдать уже 40 % мужчин и 50 % женщин [21, 43]. При отсутствии ограничительных мер, с дальнейшим распространением ожирения умножатся и усугубятся такие болезни «цивилизации», как СД2, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, а также онкологическая патология определенных локализаций. В России по

данным к концу 2016 г. зарегистрировано 23,5 млн. лиц с ожирением и эта цифра продолжает расти. [22].

В Российской Федерации, как и в других странах, отмечается значительный рост контингентов больных СД, как в абсолютных, так и в относительных показателях [24, 26]. Основные причины этого явления: истинный рост заболеваемости диабетом, снижение смертности взрослого населения и больных СД2 в том числе, увеличение средней продолжительности жизни больных СД2 [23, 24]. Так, по данным федерального регистра СД в РФ за период 2013–2017 гг. отмечено увеличение продолжительности жизни мужчин и женщин с диабетом: с 69,8 до 70,3 лет и с 75,1 года до 75,9 лет соответственно [25]. Общая численность пациентов с СД на 31.12.2017 г. составила 4 498 955 (3,06% населения России), из них СД 1 типа – 5,7%, СД 2 типа – 92,1% (более 4 млн), на другие типы диабета приходится 1,9% [25]. Однако эти данные учитывают только зарегистрированные случаи заболевания сахарным диабетом и, как следствие, недооценивают реальную ситуацию. Так, результаты российского эпидемиологического исследования (NATION) продемонстрировали, что диагностируется лишь половина случаев СД 2 типа. Следовательно, истинное число больных СД в РФ превышает 8 млн. человек, большая часть которых не получает терапии и подвержена развитию диабетических осложнений. Наиболее тяжелыми исходами СД являются системные ангиопатии – нефропатия, ретинопатия, поражение коронарных сосудов и артерий головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей, которые являются основными причинами инвалидизации и смертности больных.

По определению Всемирной организации здравоохранения, «сахарный диабет - это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов» [26, С.6].

Классификация СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями)

СД 1 типа • Иммуноопосредованный • Идиопатический	Деструкция β -клеток поджелудочной железы
СД 2 типа	<ul style="list-style-type: none"> • с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или • с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	<ul style="list-style-type: none"> • Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного СД • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности

К возникновению диабета приводят разные патологические процессы, в частности, аутоиммунное повреждение β -клеток поджелудочной железы с последующим абсолютным дефицитом инсулина и нарушения, вызывающие развитие инсулинорезистентности. В соответствии с этиопатогенетическими механизмами развития СД, была предложена классификация состояний, сопровождающихся повышением гликемии [66, 218] (Таблица 1.1).

Несмотря на то, что форм СД достаточно много, основную часть больных составляют лица с СД 2 типа. В различных популяциях и этнических группах доля больных СД2 достигает 80-95% [24, 66], соответственно.

Недостаточность действия инсулина на ткани-мишени является основой нарушения метаболизма углеводов, а также жиров и белков (что является не менее важным). С другой стороны, гипергликемия, инсулинорезистентность, избыток уровня инсулина в крови и другие метаболические нарушения, присущие диабету, согласно многочисленным исследованиям [2, 9, 25, 61, 195], являются факторами риска развития целого ряда онкологических заболеваний, о чем более подробно будет говориться ниже.

1.1.2. Сахарный диабет 2 типа как фактор риска развития онкологической патологии

Проведены крупномасштабные исследования, которые подтвердили повышенную встречаемость онкологической патологии у пациентов, страдающих СД2, а также более часто выявляемые нарушения углеводного обмена (в сравнении с общей популяцией) у онкологических больных. Так, проведенное японскими учеными крупное эпидемиологическое исследование о влиянии СД на риск развития злокачественных опухолей разной локализации выявило, что у пациентов с диабетом наблюдается увеличение заболеваемости раком поджелудочной железы, печени, колоректального рака, РМЖ и РЭ [195]. Однако, у больных диабетом отмечалось снижение частоты встречаемости рака предстательной железы (Таблица 1.2). Протективный «вклад» СД2 при опухолях данной локализации отмечен и в других публикациях [122, 186, 197]. Это, частично, может быть объяснено снижением уровня свободного тестостерона на фоне висцерального ожирения. Помимо этого, выявлен полиморфизм гена HNF1B, который может предрасполагать к нарушению углеводного обмена, но, в то же

время, обладает защитным эффектом в отношении рака предстательной железы [121].

Таблица 1.2

Риск развития рака определенной локализации у больных диабетом
(К. Shikata et al., 2013)

локализация	относительный риск
Рак печени	2,01, Wang et al.
Рак поджелудочной железы	1,94, Ben et al.
Колоректальный рак	1,27, Jiang et al.
Рак почки	1,42, Larsson et al.
Рак молочной железы	1,20, Larsson et al.
Рак эндометрия	2,10, Friberg et al.
Рак предстательной железы	0,84, Kasper et al.

D.Magliano et al. (2012) в обсервационном исследовании FDS (Fremantle Diabetes Study) в когорте, включающей более 1000 больных СД2, выявили увеличение риска возникновения рака разной локализации на фоне диабета в 1,23 раза для мужчин и 1,30 – для женщин. В частности, относительный риск колоректального рака у мужчин в возрасте 75-84 лет увеличился в 2,16 раза по сравнению с пациентами без диабета. В результате выполненного исследования авторы рекомендовали введение скрининга колоректального рака среди пациентов старшей возрастной группы, больных диабетом [161].

В проведенном в Германии в 2011 г. общенациональном проспективном профильном исследовании были изучены пациенты первичного амбулаторного

звена. Было выявлено повышение частоты новообразований у больных СД2 (5,1%) в сравнении с больными без диабета (3,0%). Смертность от онкологической патологии в этих двух группах составила 2,6% и 1,2% соответственно [72].

Согласно данным проведенного в Великобритании ретроспективного когортного исследования, включавшего 112408 пациентов с впервые выявленной онкологической патологией (наблюдавшихся с 1990 г. по 2010 г.) было установлено, что диагноз диабета 2 типа увеличивал относительный риск развития злокачественных заболеваний в 1,09 раза. В дополнение, среди больных с СД2 была выявлена положительная корреляция с увеличением частоты случаев смерти от РМЖ и рака предстательной железы (1,13 и 1,13 соответственно) [103].

По данным Федерального (ранее Государственного) регистра СД (включающего 79 регионов РФ), вторая по частоте причина смерти после сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 типа – онкологические заболевания (10,0%), и ее доля в структуре смертности в этой особой популяции продолжает расти (в 2015 г. – 8,42%) [25].

Анализируя результаты многочисленных исследований, посвященных теме «рак и диабет», можно отметить, что у больных диабетом женщин наиболее часто возникают рак молочной железы и рак эндометрия. Larsson S.C. et al. проведен крупный мета-анализ с использованием базы данных MEDLINE (1966 – 2007 гг.), результаты которого подтвердили связь сахарного СД с повышенным риском развития РМЖ [148]. В обзоре, совместно подготовленном корейскими и американскими исследователями в 2015 г., представлены эпидемиологические данные, подтверждающие связь СД2 с РМЖ и РЭ, а также были рассмотрены возможные патогенетические механизмы этого явления, изучена роль сахароснижающей терапии при опухолях данной локализации [145]. В настоящее время предложено несколько теорий, объясняющих возможные патогенетические механизмы влияния сахарного диабета на риск развития онкологической патологии и на особенности течения этих заболеваний. В первую очередь, большое внимание уделяется негативному вкладу самой гипергликемии и конечных продуктов гликирования. Как правило, опухолевая клетка поддерживает свою

жизнедеятельность за счет аэробного гликолиза, требующего большое количество глюкозы [153, 211]. С этим, в том числе, связана необходимость компенсации диабета. Наиболее актуально предположение о главной роли жировой ткани, инсулинорезистентности и обусловленной ею компенсаторной гиперинсулинемии, так как частота встречаемости СД 2 типа у онкологических больных заметно превосходит СД 1 типа [23]. Соответственно, многие исследователи большое внимание уделяют потенциальной роли рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), которые присутствуют в опухолях. В экспериментах *in vitro* [117, 118] и в клинической деятельности было установлено, что к таким опухолям относятся рак молочной железы и рак тела матки [33, 70, 164].

Многочисленные исследования показали, что инсулин воздействует не только на собственные рецепторы, но и активирует ИФР-1 [125, 182]. Установлено, что гиперинсулинемия стимулирует синтез ИФР-1, способствуя развитию процессов пролиферации. Следовательно, выявление повышенной экспрессии рецепторов ИФР-1 в опухолях рака молочной железы и тела матки у больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа, может являться дополнительным прогностически неблагоприятным митогенным фактором [226]. Экспериментально было подтверждено, что в условиях инсулинорезистентности избыточная стимуляция ИФР-1 через фосфатидилинозитол-3-киназный путь или независимо от него может поддерживать пролиферацию эндометрия [33, 70] и тканей молочной железы [127, 236]. Дополнительно, вышеупомянутые факторы реализуют свое влияние путем активации ключевого медиатора ангиогенеза VEGF (см., например, [232, 236]). Также, гиперинсулинемия стимулирует процессы пролиферации, апоптоза и метастазирования путем повышения экспрессии транскрипционного фактора с-тус и матриксных металлопротеиназ, включая MMP-9 (см. [192, 228]).

Кроме описанных механизмов влияния СД2 и присущих ему гормонально-метаболических нарушений на опухолевый процесс, следует учитывать стероидный фактор, который влияет не только системно, но и на локальном уровне, поддерживая неопластическую трансформацию тканей-мишеней. В частности, для

диабета характерно снижение продукции глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к увеличению фракции свободных стероидов (эстрогенов и андрогенов) [92]. В дополнение, предполагают, что висцеральное ожирение, которое достаточно распространено как среди больных СД2, так и онкологических больных, сопровождается нарушением синтеза цитокинов и адипокинов - фактора некроза опухолей- α , адипонектина, лептина [35, 80, 210].

Таким образом, многочисленные работы, выполненные на разных популяциях, доказывают, что сахарный диабет является независимым фактором риска развития ряда онкологических заболеваний. Одними из наиболее часто сочетающихся с диабетом новообразований являются рак молочной железы (РМЖ) и эндометрия (РЭ). В сложном и многогранном процессе канцерогенеза важную роль играют нарушения, свойственные также и СД2 – инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, гипергликемия и медиаторы воспаления. Имеющиеся в настоящее время группы антидиабетических препаратов воздействуют на разные звенья патогенеза диабета, о чем пока не говорилось. Это заставляет с большим вниманием относиться к сведениям о том, отражается ли сахароснижающая терапия и каким образом на заболеваемости раком, о чем пойдет речь в следующем разделе.

1.1.3. Антидиабетическая терапия и рак

Всплеск интереса к данной проблеме был обусловлен целым рядом исследований, посвященных предполагаемому противоопухолевому действию метформина, с одной стороны, и серией публикацией о возможном вкладе инсулинотерапии в увеличение риска развития онкологических заболеваний, с другой.

О возможном применении бигуанидов в онкологической практике исследователи задумывались достаточно давно. Об этом свидетельствуют

публикации, появившиеся около полувека тому назад. Противоопухолеваая активность бигуанидов была установлена приблизительно в начале 60-х годов 20 века, что связывалось тогда со способностью этих соединений угнетать окислительное фосфорилирование в митохондриях [101, 158].

Группой авторов под руководством В.М. Дильмана в 1975г. было выполнено одно из первых исследований, указавших на положительные результаты применения бигуанидов в отношении гормонально-метаболического статуса онкологических больных и предвосхитившее необходимость оценки использования данного класса сахароснижающих препаратов в онкологической практике [28]. В дальнейшем, началось активное изучение этого вопроса. Так, в публикации J. Evans et al. (2005 г.) впервые было отмечено, что прием метформина может способствовать достоверному снижению риска развития злокачественных опухолей у больных диабетом [114]. Эти данные были подтверждены результатами известного британского исследования UKPDS, в котором было отмечено, что применение метформина у больных диабетом заметно снижает не только смертность от всех причин, но и количество новых случаев злокачественных новообразований [137]. Так же, по данным Vodmer et al. (2010), обнаружено снижение частоты выявления РМЖ у больных диабетом, однако, в том случае, если препарат принимался достаточно долго [78]. Предположительно, противоопухолевый эффект метформина (который нуждается в дальнейшем анализе, причем, на базе не только когортных, но, прежде всего, рандомизированных исследований) базируется на непрямом и прямом эффекте бигуанидов. Первый из них сопряжен с нивелированием неблагоприятных последствий инсулинорезистентности и/или гиперинсулинемии, а второй, по современным данным, реализуется через АМРК-зависимые и АМРК-независимые клеточные механизмы регуляции пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и т.д. [2, 7, 128, 160, 209]. С современной точки зрения справедливо будет признать возможность сочетания двух обозначенных эффектов и признать возможность и иных мишеней для приложения обсуждаемого влияния метформина (митохондрии, микробиом и др.).

В настоящее время целый ряд работ подтверждает положительный эффект метформина не только в попытках снижения частоты возникновения РМЖ и РЭ, но и в целях оптимизации клинико-морфологических характеристик опухолей этих локализаций и их прогноза. На примере популяции 1013 китайских женщин с РМЖ и диабетом Hou G. et al. (2013) показали, что в подгруппе, получавшей метформин, реже определялась экспрессия Her2/neu по сравнению с подгруппой, получавшей другую антидиабетическую терапию. В дополнение, больные РМЖ на метформине имели лучший прогноз. Авторы пришли к выводу, что выбор противодиабетического препарата может повлиять на прогноз пациенток, страдающих раком молочной железы и диабетом [138]. Похожие результаты были получены и в другом исследовании [224]. Хотя, в работе Oliveria S.A. et al. (2008), влияния метформина у больных диабетом на риск развития РМЖ получено не было [172].

Литературные данные о влиянии метформина на риск развития рака тела матки и на общую выживаемость у больных диабетом еще более неоднородны. В частности, в 2018 г. группой китайских исследователей был выполнен метаанализ, направленный на изучение связи между приемом метформина, риском развития рака тела матки и прогнозом у пациентов с СД2 [95]. В данном исследовании метформин не продемонстрировал никаких преимуществ в снижении риска РЭ в сравнении с другими сахароснижающими препаратами, хотя, применение метформина было связано со значительным улучшением общей и безрецидивной выживаемости больных РЭ с СД2. В то же время, в работе N. Prueksaritanond и P. Insin (2018), где сравнивалась выживаемость женщин, страдающих раком эндометрия и диабетом, существенного влияния метформина на общую выживаемость больных обнаружено не было. По их данным, независимыми прогностическими факторами для общей выживаемости являлись: стадия FIGO, глубина инвазии миометрия и вовлечение в опухолевый процесс шейки матки [140]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях [68]. Также, по данным R. Arima et al. (2018), у больных раком тела матки, страдающих диабетом и принимающих метформин, не выявлялось снижения частоты

возникновения неблагоприятных гистологических типов аденокарцином в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [69]. Однако, есть ретроспективные исследования, утверждающие, что больные РЭ с более продвинутыми стадиями, получавшими химиотерапию одновременно с метформином, имели большую продолжительность жизни, чем пациенты с диабетом, которые не использовали метформин [115]. Помимо этого, по некоторым данным, лечение метформином пациенток с РЭ и СД2 связано со значительным снижением общей смертности [179].

По мнению А.С. Аметова, «протективный эффект метформина, позиционируемый данными национальных регистров и проведенными проспективными клиническими исследованиями, не может рассматриваться как однозначно постулируемый...Одним из ограничений оценки онкологического риска метформина как препарата первой линии сахароснижающей терапии, является его использование у пациентов с меньшей длительностью СД2 и лучшим гликемическим контролем» [2, С. 553]. Поэтому защитный эффект метформина в отношении онкологических заболеваний в настоящее время остается предметом дискуссий [2, 68, 95].

Заслуживает внимания тот факт, что, учитывая вклад гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при СД2 в развитие онкологической патологии, вопрос об инсулинотерапии и риске развития злокачественных опухолей до настоящего времени остается, тем не менее, весьма дискуссионным. Особенно активно начала изучаться данная проблема при появлении аналогов инсулина, которые обладают большей афинностью к инсулиновым и ИФР-рецепторам, что может повлиять на развитие новообразований. Весьма взвешенная точка зрения по поводу потенциальной связи между лечением диабета инсулином и онкологическим риском представлена в нескольких современных работах [136, 157, 181]. Она сводится к тому, что, хотя применение инсулинотерапии при СД2 имеет несомненные плюсы и по целому ряду наблюдений ее связь с онкологической заболеваемостью не установлена, принадлежность инсулина человека и его современных аналогов к ростовым факторам не исключает митогенного эффекта

подобных препаратов. В то же время, представленные в 2012 г. результаты исследования ORIGIN (Outcome reduction with initial glargine intervention), оценившего использование инсулина гларгин на протяжении 6,2 лет у 6264 лиц с диабетом, не продемонстрировали повышение онкологического риска [207]. Так же, в крупномасштабном исследовании A. But et al. (2017), выполненном в разных странах на разных популяциях больных диабетом с наиболее распространенными злокачественными опухолями, получавших разную сахароснижающую терапию, не было выявлено различий в риске развития изучаемых онкологических заболеваний при использовании инсулина гларгина или детемира по сравнению с человеческим инсулином при наблюдении более 5 лет [83]. Следует заметить, что назначение инсулинотерапии и производных сульфонилмочевины рекомендуется пациентам, имевшим в анамнезе длительный период суб- и декомпенсации диабета. Поэтому данная категория больных относится к группе высокого риска развития злокачественных опухолей еще до назначения им инсулина. В то время, как нормализация гликемических показателей на фоне инсулинотерапии способствует снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений СД, и, как следствие, увеличению продолжительности жизни пациентов [2].

Следует отметить, что в последнее время заметно возросло количество не только антидиабетических препаратов, но и их групп. Кроме бигуанидов и препаратов инсулина, в настоящее время используется целый ряд других средств, имеющих разные механизмы действия и заслуживающих внимания применительно к проблеме «диабет и рак». В частности, некоторые представители производных сульфонилмочевины, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги), в когортных исследованиях показали повышенный риск развития рака [102, 165], в то время как рандомизированные исследования и исследования «случай-контроль» не подтвердили это предположение. Так, в работе M. Monami et al. (2009) была выявлена связь между терапией гликлазидом (в течение более 36 месяцев) и значительным снижением риска развития рака разной локализации, однако использование глибенкламида было связано с увеличением частоты злокачественных новообразований, в то время как по результатам этого же

исследования, лечение инсулином, тиазолидиндионами или акарбозой не выявило связи с различиями в заболеваемости раком [165].

Учитывая неоднородность имеющихся к настоящему времени данных об использовании секретогогов онкологическими больными с диабетом, итальянскими исследователями в 2013 году был выполнен обзор публикаций, а также тезисов с основных международных онкологических конференций, где изучался эффект разных производных сульфонилмочевины на опухолевый рост [177]. Был доказан проапоптотический эффект глибенкламида за счет ингибирования аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов (K_{ATP} -каналов), индукции образования активных форм кислорода с последующим апоптозом раковых клеток [184, 205, 229] и потенцирование цитотоксической активности химиотерапевтических препаратов (в частности, доксорубицина) [204]. Помимо этого, описана способность глибенкламида ингибировать ангиогенез [230]. Гликлазид является еще одним широко используемым производным сульфонилмочевины второго поколения, фармакодинамика которого похожа на механизм действия глибенкламида. Исследования этого антидиабетического препарата показали, что гликлазид обладает антиапоптотическим эффектом как в отношении нормальных клеток, так и клеток рака [177, 198]. Никаких доказательств какого-либо влияния на рост опухоли других производных сульфонилмочевины - глипизида и глимепирида - получено не было [177].

Относительно новая группа сахароснижающих препаратов – глиптины - обладает механизмом действия, основанном на ингибировании дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4). Несколько мета-анализов, посвященных изучению их влияния на риск развития онкологической патологии, не выявили связи между терапией инкретиномиметиками и развитием рака разной локализации [174, 180]. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса в течение более длительного периода, чтобы определить долгосрочный риск развития злокачественных опухолей у больных диабетом, получающих иДПП-4.

К препаратам с инкретиновой активностью относятся и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1 (ГПП-1). Для обобщения имеющихся данных о

влиянии этой группы препаратов на риск развития опухолей в 2016 г. китайскими исследователя был выполнен обзор, включающий 26 рандомизированных контролируемых исследований [133]. По результатам исследования, агонисты рецепторов ГПП-1 не увеличивают риск возникновения какого-либо вида опухоли, и этот результат не зависит от типа вводимого препарата и продолжительности лечения. Такие же данные были получены и в других работах [123]. Тем не менее, в будущем должны быть проведены долгосрочные наблюдения с большими выборками, чтобы подтвердить полученные результаты.

Самой новой группой сахароснижающих препаратов являются ингибиторы натрий-зависимого транспорта глюкозы (глифлозины), которые блокируют реабсорбцию глюкозы в почках. Согласно имеющимся к настоящему времени немногочисленным публикациям, увеличения риска онкопатологии у больных диабетом, принимающих препараты данной группы, отмечено не было [105, 146]. Более того, в недавней статье J. Okada et al. (2018) описано значительное уменьшение размера метастатического очага в печени у больного раком толстой кишки, а также уровня ракового эмбрионального антигена на фоне терапии цетуксимабом в сочетании с дапаглифлозином. При этом, монотерапия цетуксимабом была менее эффективна [171]. Подобный антипролиферативный эффект некоторых представителей глифлозинов был получен и в других экспериментах *in vitro* [187, 212].

В дополнение, немаловажным по отношению к проблеме «диабет и рак» является весоредуцирующий эффект агонистов рецепторов ГПП-1 [149] и глифлозинов [85].

Таким образом, представленный обзор литературы свидетельствует, что сахароснижающие препараты различаются по механизму действия и могут иметь не тождественное влияние на онкологическую патологию, проявляя различия даже в пределах одной группы. Наибольшими онкопротективными свойствами (как прямыми, так и непрямыми) в настоящее время обладает метформин. Так же, появившаяся сравнительно недавно группа ингибиторов натрий-зависимого транспорта глюкозы по немногочисленным наблюдениям

может обладать антипролиферативной активностью, что требует дальнейшего изучения. Данные в отношении препаратов инсулина, дериватов сульфонилмочевины и их влияния на риск развития злокачественных опухолей разнообразны, однако подтверждения их негативного влияния не получены. Обращает на себя внимание тот факт, что при анализе связи сахароснижающей терапии и рака большинством исследователей не учитывается длительность и степень компенсации СД, терапия сопутствующей патологии, что также оказывает влияние на онкологический риск.

Завершая раздел о сахарном диабете применительно к онкопатологии, хочется еще раз подчеркнуть, что заболеваемость им во всем мире продолжает расти, приобретая масштабы пандемии. Являясь независимым фактором риска развития целого ряда злокачественных новообразований, СД, в то же время, может оказывать влияние и на характеристики опухолевой ткани. Связь между диабетом и онкологической патологией сложна, многогранна и требует дальнейшего изучения, особенно в условиях постарения населения и все большей распространенности ожирения.

1.2 РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.2.1 Заболеваемость раком молочной железы и его классификация

Рак молочной железы является наиболее частой опухолью у женщин, особенно в постменопаузальном возрасте [49, 50]. Согласно эпидемиологическим данным ВОЗ, более 1,5 млн новых случаев РМЖ выявляется ежегодно во всем мире. Самые высокие показатели отмечаются у жительниц Соединенных штатов Америки (США), Канады, Франции, Италии, а наиболее низкие - в Индии, Китае, Тунисе, Корее [87].

Рак молочной железы является ведущей онкологической патологией у женского населения Российской Федерации. В настоящее время заболеваемость им находится в пределах 50,85 на 100 тысяч населения и составляет 21,0% от всей онкологической патологии у женщин [31]. Средний возраст, в котором возникает РМЖ, составляет 61 год [31].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении рака молочной железы, заболеваемость данной патологией продолжает расти. В России за период с 2006 по 2016 год величина прироста новых случаев РМЖ составила 22,15 % на 100 тысяч населения [31]. Распространенность РМЖ в России с 2007 по 2017 год выросла с 318,9 до 456,6 случаев на 100 тысяч населения [32]. Среднегодовой темп прироста составил 1,97 %. Как полагают исследователи ESMO, одними из причин роста заболеваемости являются «проведение маммографического скрининга» (как диагностической процедуры) и общее старение населения. Существует пошаговый возрастной градиент, при этом более половины новых случаев РМЖ диагностируется у женщин старше 65 лет, четверть всех случаев этого заболевания возникает в возрасте до 50 лет и менее 5% — в возрасте моложе 35 лет [39, С.8]». Старение остается ведущим фактором риска развития рака молочной железы. Однако, нарастание частоты РМЖ нельзя объяснить только увеличением средней продолжительности жизни. Факторами риска возникновения РМЖ являются

показатели фертильности (отсутствие в анамнезе беременностей и родов, раннее менархе, поздняя менопауза), наследственная предрасположенность, образ жизни, и, не менее важные, гормонально-метаболические нарушения и заболевания, такие как ожирение и сахарный диабет. [48].

Благодаря ранней диагностике и использованию нескольких методов лечения, смертность от РМЖ в настоящее время снижается в ряде стран, особенно среди женщин репродуктивного возраста. Так, в России стандартизованный показатель смертности от РМЖ в 2006 г. составлял 16,92 на 100 тысяч населения, в 2016 этот показатель находился в пределах 14,61 на 100 тысяч населения [31]. Между тем, РМЖ по-прежнему остается главной причиной смерти от онкологических заболеваний среди европейских женщин. В Российской Федерации в структуре смертности женщин рак молочной железы также занимает лидирующую позицию и составляет 16,3% [32].

На уровень выживаемости существенно влияют такие факторы, как стадия заболевания, неблагоприятный гистологический тип и молекулярно-биологические свойства опухоли, в том числе, не исключено, наличие BRCA-мутации [52].

Классификация опухолей молочной железы, принятая ВОЗ в 2003 году [217], в 2011 году в Лионе была пересмотрена экспертами, изменена и издана отдельной книгой [215]. Согласно данной классификации, РМЖ относится к эпителиальным опухолям. В новой классификации все эпителиальные опухоли разделены на группы, в частности, на микроинвазивные и инвазивные карциномы. Среди инвазивных карцином молочной железы выделяют следующие основные морфологические типы – карцинома неспецифического типа (в прежней классификации «протоковая»), дольковая, тубулярная, крибриформная, муцинозная, карцинома с медуллярными признаками (в т.ч. медуллярная карцинома), карцинома с нейроэндокринной дифференцировкой и некоторые др. [215]. Среди всех злокачественных опухолей молочной железы наиболее часто встречающейся является инвазивная карцинома неспецифического типа, реже - инвазивная дольковая карцинома.

В настоящее время помимо гистологической классификации оценивают молекулярно-биологические свойства опухоли [46, 48, 50]. В соответствии с наличием рецепторов к эстрогенам (RE) и прогестерону (RP), рецепторов эпителиального фактора роста 2 типа (Her2/neu) и величиной индекса пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани молочной железы, все карциномы разделены на следующие молекулярные типы: люминальный А (RE+ и/или RP+, Her2/neu-, Ki-67 <20%), люминальный В (1 подтип: RE+ и/или RP+, Her2/neu-, Ki-67 \geq 20%; 2 подтип: RE+ и/или RP+, Her2/neu+, Ki-67 неважен); Her2/neu-позитивный (RE-, RP-, Her2/neu+) и трижды-негативный (RE-, RP-, Her2/neu-) [48]. Определение этих параметров опухолевой ткани имеет большое прогностическое и предиктивное значение для выбора соответствующей терапии и оценки исхода заболевания [47, 77]. Прогностически благоприятными маркерами являются – высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, низкая пролиферация (люминальный А) [49]. Для второго подтипа (люминального В) рака молочной железы характерна экспрессия Her2/neu. Люминальный В тип РМЖ встречается чаще у молодых женщин и, по сравнению с люминальным А, нередко сопровождается метастазированием в лимфатические узлы, рецидивами и резистентностью к гормоно- и химиотерапии [97]. Her2/neu-позитивный РМЖ встречается реже, как правило, имеет высокий пролиферативный индекс (экспрессия Ki-67 более 20%) и клинически характеризуется большим размером опухоли, метастатическим поражением лимфатических узлов и низкой выживаемостью. Такие опухоли нечувствительны к гормонотерапии. Трижды-негативный РМЖ является самой неблагоприятной формой, который, в частности, характеризуется ранними висцеральными метастазами (в том числе, в головной мозг) [36, 38].

Таким образом, клиничко-морфологические характеристики опухолевой ткани (размер опухоли, распространение злокачественного процесса), представленность в ней рецепторов половых гормонов, рецептора Her2/neu имеют важное прогностическое и предиктивное значение. Исследование дополнительных факторов (в частности, таких элементов коморбидности, как СД, ожирение),

влияющих на принадлежность опухоли к определенному биологическому типу, имеет важное клиническое значение.

1.2.2 Влияние диабета на клиничко-морфологические особенности рака молочной железы

Эпидемиология РМЖ совпадает в определенном смысле с представленностью в популяции таких «болезней цивилизации» как сахарный диабет, ожирение и т.д. СД и присущие ему метаболические нарушения не только являются фактором риска развития РМЖ, но и способны оказывать влияние на морфологические особенности опухолевой ткани, хотя работ, в которых говорится о том, что эндокринно-метаболический профиль может моделировать свойства развивающейся опухоли, не так много. Большинство имеющейся к настоящему времени литературы свидетельствует о негативном влиянии СД на прогноз и исход данной онкологической патологии [120, 152, 156]. В частности, у женщин с СД на момент выявления рака молочной железы часто определяются более продвинутые стадии заболевания и метастатическое поражение лимфатических узлов. Это подтверждается немалым числом исследований [135, 152, 155]. Помимо этого, в работе Z. Li et al. у больных РМЖ и диабетом была отмечена более низкая степень дифференцировки опухоли, ниже частота ответа на неоадьювантную химиотерапию, чем в контрольной группе без СД, хуже общая и безрецидивная выживаемость [152]. Авторы этого исследования предположили, что гиперинсулинемия может быть причиной плохого прогноза у пациентов с сочетанием РМЖ и диабета типа 2.

В работе W.W. Chen et al., выполненной на азиатском контингенте больных с ранней стадией рака молочной железы, было показано, что диабет является независимым предиктором более низких показателей опухоль-специфической и

общей выживаемости, даже после корректировки с учетом других сопутствующих заболеваний [94].

Заслуживает внимания работа, выполненная китайскими исследователями D. He. et al., которые изучали клинико-патологические характеристики РМЖ и прогноз у больных сахарным диабетом 2-го типа (за период с 2002 г. по 2011 г.) [135]. По их данным, больные РМЖ в сочетании с СД2 были старше и имели больший ИМТ, чаще имели поражение лимфатических узлов и III стадию заболевания. Группа больных с диабетом имела значительно более низкую общую и безрецидивную выживаемость (по сравнению с группой без диабета). Но после корректировки по ИМТ, стадии TNM и возрасту, общая и безрецидивная выживаемость существенно не различались между пациентами с СД2 и без него, из чего авторы сделали вывод, что СД2 лишь в совокупности с ожирением и возрастом оказывает негативное влияние на РМЖ. Кроме того, у этой популяции больных чаще развивался неблагоприятный трижды-негативный тип опухоли, чем у пациентов без СД2. Однако, статистической разницы в размерах опухоли между двумя сравниваемыми группами выявлено не было. У больных даже с RE+/RP+ раком молочной железы (наиболее благоприятным биологическим типом), диабет ассоциировался с плохим прогнозом. Эти результаты согласуются с немецким исследованием M.G. Schrauder et al. [191]. Хотя, в исследовании M.G. Schrauder et al. RE-негативный тип РМЖ с СД2 также продемонстрировал более высокий риск отдаленного метастазирования (более, чем в 2 раза) по сравнению с пациентами без диабета. В дополнение, СД2 также был связан с почти двукратным увеличением смертности в течение 5-летнего периода наблюдения.

По данным исследования I. Wolf et al. (Институт онкологии, Израиль, 2006), где сравнивались клинико-морфологические характеристики опухоли у больных с впервые выявленным РМЖ с диабетом и без диабета, были получены следующие результаты. Размер опухоли и стадия заболевания были больше у женщин с диабетом [222]. Более того, после поправки на ИМТ, у больных диабетом чаще встречался гормон-независимый рак молочной железы. В целом, результаты этого

исследования подтвердили, что наличие СД связано с плохим прогнозом при впервые выявленном РМЖ.

Н. К. Bronsveld et al. (2017) так же показали, что и пременопаузальные женщины с диабетом имеют тенденцию к развитию трижды-негативных опухолей РМЖ, которые обычно связаны с плохим прогнозом [82].

В то же время, есть исследования, в которых отмечается более высокая частота встречаемости люминального А типа рака молочной железы у больных диабетом по сравнению с больными без СД [73], хотя и эти пациенты имели значительно более низкие показатели общей выживаемости в сравнении с больными, не имеющими диабета.

Не во всех упоминавшихся исследованиях учитывался репродуктивный статус больных, а в случае РМЖ это очень важно. Так, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова у больных раком молочной железы и диабетом был проведен анализ экспрессии рецепторов половых гормонов, в котором было установлено, что у женщин с сохраненной менструальной функцией отмечается преобладание опухолей RE+RP- [12]. В группе больных, находящихся в менопаузе, наличие сахарного диабета не влияло на рецепторный фенотип опухоли. По данным исследования S. Liao et al., для больных РМЖ и сахарным диабетом 2 типа в пременопаузе характерны опухоли RP-. Заслуживает упоминания работа, в которой отмечено снижение пролиферативной активности опухоли, причем, у страдающих диабетом пациенток, получающих инсулинотерапию [132].

Обобщая вышесказанное, можно прийти к выводу о том, что по данным, представленным в имеющейся к настоящему времени литературе, диабет является независимым неблагоприятным прогностическим фактором для больных, страдающих раком молочной железы. Это выражается в более продвинутых стадиях РМЖ на момент диагностики у больных диабетом, в большем размере опухоли (хотя есть работы и с другими заключениями), частом поражении регионарных лимфатических узлов, низкой гормональной зависимости опухоли и предрасположенности к развитию неблагоприятного трижды-негативного типа РМЖ. Однако, не во всех работах учитывался вариант

сахароснижающей терапии, степень компенсации диабета, репродуктивный статус больных; влияние СД на рецепторный тип новообразований молочной железы до настоящего времени изучено в меньшей степени, чем оно того заслуживает, и, кроме того, сравнение в одной работе особенностей сочетания СД2 и РМЖ с комбинацией диабета с другими новообразованиями, в частности, с РЭ, практически не проводилось.

1.3 РАК ЭНДОМЕТРИЯ

1.3.1 Заболеваемость раком эндометрия и его классификации

Рак эндометрия встречается реже, чем рак молочной железы. Тем не менее, это одна из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов [40, 54, 99, 110, 113]. В структуре онкогинекологической заболеваемости РЭ занимает лидирующую позицию в развитых странах и 2-е место по частоте после рака шейки матки в мире [40]. Наиболее высокие его показатели отмечаются у жительниц Канады, Соединенных штатов Америки, Литвы, а самые низкие - в Индии, Корее, Омане [87]. В Российской Федерации в 2016 г. заболеваемость РЭ составила 12,5 на 100 тысяч населения (это 7,7 % от всех злокачественных опухолей у женщин). Средний возраст больных составил 62 года [31].

В последние десятилетия наблюдается тенденция к росту заболеваемости РЭ [31, 196]. В России распространенность рака тела матки с 2007 по 2017 год выросла с 123,9 до 175,5 случаев на 100 тысяч населения [32]. Сейчас эта опухоль лидирует в структуре онкогинекологической заболеваемости Российской Федерации. Среднегодовой темп прироста составил 2,08 %.

Несмотря на высокую заболеваемость раком эндометрия, стоит отметить, что относительный показатель смертности в большинстве стран остается на низком

уровне [54, 119]. Так, в России смертность от РЭ в 2010 г. составляла 4,46 на 100 тысяч населения, в 2016 этот показатель находился в пределах 4,05 на 100 тысяч населения [31, 58]. 5-летняя выживаемость составляет примерно 75%, поскольку у большинства женщин РЭ диагностируется на ранних стадиях болезни. Однако, уровень выживаемости может существенно колебаться при таких прогностических факторах, как неблагоприятный гистологический тип и низкая степень дифференцировки опухоли, распространение опухоли на шейку матки, глубина инвазии миометрия и некоторые другие [40]. Это заставляет специалистов различного профиля задумываться о поиске дополнительных факторов, влияющих на клинико-морфологические особенности опухолевой ткани, и, следовательно, на прогноз.

До 2014 г. была актуальна гистологическая классификация опухолей эндометрия, принятая экспертами ВОЗ в 2003 г. [217]. В 2014 экспертами ВОЗ был выполнен пересмотр этой классификации. В настоящее время используется гистологическая классификация РЭ, которая учитывает степень распространения опухоли, морфологический тип и дифференцировку [216]. По данной классификации выделяют эндометриоидную аденокарциному (секреторную, с плоскоклеточной дифференцировкой, железисто-ворсинчатую), муцинозную, серозную, серозную эндометриальную интраэпителиальную, светлоклеточную аденокарциному, нейроэндокринные новообразования, недифференцированный, дедифференцированный и смешанный рак. Наиболее часто встречающимся является эндометриоидный тип (в 75-84 %), несколько реже – серозный (5-10 %) и светлоклеточный типы рака (1-5%) [53, 166].

Кроме гистологической классификации, Я.В. Бохманом была предложена концепция о двух патогенетических вариантах рака тела матки [13, 14], причем, эта концепция формировалась в тесном контакте с исследователями, работавшими в лаборатории эндокринологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова [8]. I и II типы рака эндометрия были выделены на основании главенствующей роли гиперэстрогении, а также других гормонально-метаболических нарушений и морфологического типа опухоли [13]. Для первого типа РЭ характерно сочетание с другими эндокринно-

обменными заболеваниями, в частности, с ожирением, диабетом и дислипидемией, более высокая степень дифференцировки, меньшая глубина инвазии в миометрий и чувствительность к гормональной терапии [14, 130]. Он возникает в основном у женщин в перименопаузе и раннем этапе менопаузы, когда стимуляция эстрогенами роста эндометрия не подавляется прогестероном. Опухоли такого типа развиваются медленно, имеют достаточно благоприятный прогноз и высокую пятилетнюю выживаемость (84-86%) [113, 116].

В 10 – 35% случаев встречается второй тип РЭ. Полагают, что его развитие далеко не всегда связано с пролиферацией эндометрия. Он характерен для женщин старшей возрастной группы, нередко без каких-либо признаков эндокринно-метаболической патологии (причем, как правило, не сочетается с диабетом, но см. ниже). Опухоль имеет низкую дифференцировку (в 62,5%), глубокую инвазию в миометрий (в 65,7%), более частое метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (в 27,8%), ее чувствительность к прогестинам снижена, имеет плохой прогноз. Данный тип РЭ чаще всего представлен неблагоприятными гистологическими вариантами - светлоклеточным и серозным раком. Пятилетняя выживаемость таких больных составляет 55-59%. [13, 110, 166].

Однако, в последнее время появляются публикации, которые демонстрируют, что у женщин с ожирением далеко не всегда выявляется первый тип РЭ [76], и частота сахарного диабета весьма близка при I и II типах рака [194]. Отмечено, что различия между двумя типами рака эндометрия относительные, и это иногда вызывает необходимость отходить от традиционного деления РЭ на два типа.

Некоторые исследователи связывают рост заболеваемости РЭ со старением населения [113], а также с возможным изменением самого заболевания [4]. Однако, нарастание частоты РЭ (как и РМЖ) нельзя объяснить только увеличением средней продолжительности жизни, заболеваемость опухолями данных локализаций зависит от эпидемиологии/распространенности таких факторов риска, как ожирение, СД, дислипидемия и т.д. [9].

К факторам риска возникновения рака эндометрия принято относить параметры фертильности женщин (раннее менархе, отсутствие или малое число

родов, бесплодие, позднюю менопаузу [6, 64]), образ жизни, наследственную предрасположенность, гормонально-метаболическую патологию, в том числе, уже упоминавшиеся избыточную массу тела/ожирение и СД2 [20, 104, 154]. Избыточная масса тела сопровождается повышенной эстрогемией, которая способствует развитию заболевания [159]. В то же время, по данным исследований Л.М. Берштейна и соавт., С.А. Aguilar-Salinas et al. и целого ряда других авторов выявлено, что ожирение не всегда сопровождается гормональными и метаболическими нарушениями [9, 62]. У некоторых людей может развиваться и развивается т.н. метаболически «здоровое» ожирение. Вдобавок, у больных РЭ ожирение часто способствует нарушению углеводного обмена и развитию диабета, инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии [57], что, в свою очередь, является дополнительной платформой для повышения риска развития РЭ.

Принимая во внимание вышесказанное, можно заключить, что важно учитывать частоту и степень проявления гормонально-метаболических нарушений, в частности, СД и избытка массы тела у больных РЭ, которые являются как факторами риска развития данной патологии, так и, не исключено, способны влиять на особенности клинического течения этого заболевания.

1.3.2. Влияние диабета на клинико-морфологические особенности рака эндометрия

Взгляды на влияние СД и сопутствующие ему эндокринно-метаболические нарушения на течение рака эндометрия менялись во времени. В патогенезе РЭ гормонально-обменные нарушения рассматриваются как фактор, явно повышающий риск заболевания [14]. Диаметрально противоположное их влияние, как считалось в тот период, оказывалось на прогноз - чем больше выражены метаболические нарушения, тем лучше были исходы лечения РЭ [19]. Как говорилось выше, в 70-х годах Я.В.Бохманом была предложена концепция о двух

патогенетических вариантах РЭ. Для I-го типа рака эндометрия характерны эндокринно-обменные нарушения (сахарный диабет, дислипидемия, ожирение) и более благоприятные морфологические параметры [14, 130]. Для II-го патогенетического типа РЭ метаболические нарушения характерны в значительно меньшей степени.

Теперь же некоторые работы демонстрируют равную частоту встречаемости сахарного диабета при I и II типах рака эндометрия, и то, что на фоне ожирения не всегда возникают благоприятные варианты РЭ [76, 194].

По данным исследования E. Steiner с соавт. (2001), пациенты с диабетом и РЭ имели более глубокую инфильтрацию миометрия и более частое метастатическое поражение лимфатических узлов по сравнению с больными без диабета [203]. Однако, есть исследовательские работы, в которых не установлено различий в морфологических характеристиках опухоли эндометрия и стадии FIGO у больных РЭ в сочетании с диабетом в сравнении с пациентками без диабета [176].

В вопросе о влиянии СД2 и сопутствующих метаболических нарушений на общую выживаемость при РЭ важное значение имеет время, прошедшее после лечения, так как диабет влияет на повышение смертности от интеркуррентных заболеваний у таких больных, особенно после пятилетнего периода. Так, по данным исследования А.Т.Волковой, было показано, что 5-летние результаты лечения РЭ I-го патогенетического варианта более благоприятные, а вот после 10 лет отмечалось повышение смертности от сопутствующей патологии и первично множественных опухолей (85% против 75%). Совсем иная ситуация складывалась при II типе, большинство неблагоприятных исходов от прогрессирования опухолевого процесса приходилось на первые годы после лечения, а 10-летние результаты оставались стабильными (58% и 55% соответственно) [19]. Похожие результаты получены и в настоящее время. По данным изучения влияния коморбидности на смертность австралийских женщин - больных РЭ (медиана наблюдения составила 7,1 год), С.М. Nagle et al. выяснили, что у больных, страдающих диабетом, опухоль-специфическая смертность была выше, особенно у женщин с нормальной массой тела. Наличие более двух других сопутствующих

заболеваний также было связано с повышенным риском смертности [169]. В то же время, имеются и публикации, не подтверждающие такую точку зрения. Так, в исследовании С. Liao et al. (2014) не было выявлено влияния СД на опухолевую специфическую выживаемость больных РЭ [154].

Таким образом, работ, посвященных изучению влияния сахарного диабета на клиничко-морфологические особенности опухолевой ткани у больных РЭ матки, немного и они неоднородны по своим результатам. Исследований о воздействии СД на рецепторный тип новообразований тела матки обнаружить не удалось. Однако, в целом, влияние СД на течение РЭ выглядит более «благоприятным», чем при РМЖ, что заслуживает дальнейшего изучения в сравнительном аспекте и определяет актуальность настоящей работы.

1.4 ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА ОПУХОЛЕВУЮ ТКАНЬ.

1.4.1 Гормонально-метаболические особенности больных сахарным диабетом, страдающих онкологической патологией

Для диабета 2 типа задолго до его манифестации, о чем уже говорилось выше, характерны снижение чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия. Эти нарушения являются ведущими звеньями метаболического синдрома [2, 3, 23, 131]. Ожирение (андроидного типа), гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия составляют единый комплекс гормонально-обменных нарушений, которые, с одной стороны, способствуют развитию СД2 и другой соматической патологии, а с другой, являются фоном для возникновения злокачественных опухолей разных локализаций. В частности, абдоминальный фенотип ожирения

при метаболическом синдроме способствует повышению уровня эстрогена и свободного эстрадиола, что приводит к развитию гормонозависимых опухолей женской репродуктивной системы и к рецидивам после лечения. Такие гормонально-метаболические нарушения, как повышенный уровень инсулина, лептина и ИФР-1 в крови, недостаток белков, связывающих ИФР-1, дислипидемия и гиперэстрогемия создают условия для пролиферативных процессов. Дополнительно, у больных раком эндометрия повышен риск развития первично-множественных злокачественных новообразований, таких, как рак молочной железы, рак толстой кишки или рак яичников, вследствие общности патогенеза и эндокринно-метаболических нарушений [15]. Хотя в сравнительном отношении особенности влияния СД2 (в комбинации с ожирением или без него) на клинико-морфологические особенности РМЖ и РЭ и другие характеристики этих опухолевых процессов изучены явно недостаточно.

Обмен углеводов неразрывно связан с обменом липидов. Особенности липидного спектра при СД2 характеризуются липидной триадой, которая включает в себя увеличение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, снижение концентрации липопротеидов высокой плотности в крови [2]. Дислипидемия играет ключевую роль в патогенезе диабетических микро- и макрососудистых осложнений, которые могут снижать общую выживаемость, независимо от онкологического процесса и его лечения. Комплекс описываемых метаболических нарушений, включая наличие сахарного диабета у таких больных, может быть ассоциирован с дополнительной коморбидностью, в частности, сердечно-сосудистой и почечной патологией [2], сравнительный анализ чего заслуживает несомненного внимания в приложении к проблеме связи СД2 с РМЖ, с одной стороны, и с РЭ, с другой.

Следует учитывать, что современная молекулярно-биологическая классификация типов РЭ включает четыре вида этого новообразования [206]. По результатам проведенных исследований установлено, что для больных с различными современными молекулярно-биологическими типами РЭ характерны определенные различия гормонально-метаболического статуса, что выходит за

рамки настоящей работы и нуждается в дополнительном анализе, Тем не менее, уже сейчас эти данные указывают на необходимость (при проведении дальнейших исследований) селективного подхода к оценке метаболических особенностей разных типов РЭ после первоначальной радикальной терапии, сопоставлении их с клиничко-морфологическими характеристиками опухоли и своеобразием, которое может быть выявлено в течении заболевания.

Следует напомнить, что около 80% больных СД2, как указывалось выше, характеризуются избыточной массой тела [23]. В то же время, современное представление о гетерогенности ожирения, позволяет, в частности, выделить, как уже упоминалось выше, группу людей с ожирением без метаболических нарушений (метаболически здоровое ожирение) и, наоборот, группу лиц с нормальной массой тела и признаками гормонально-метаболических нарушений. Разные формы ожирения могут иметь различные последствия для здоровья человека, включая онкологическую заболеваемость, однако, и ожирение само по себе, является тем фактором, который способен модифицировать особенности влияния СД2 на различные проявления опухолевого процесса, что заслуживает внимания при сравнении таких новообразований как рак молочной железы и рак эндометрия.

Таким образом, анализируя приведенные сведения, можно ожидать, что для гормонально-метаболического статуса больных с сочетанием диабета и различной онкологической патологии характерны определенные и нуждающиеся в анализе особенности, накопление информации о которых может оказаться полезным и в практическом смысле.

1.4.2 Сахарный диабет и степень «сохранности» ДНК и генома

1.4.2.1. Маркеры системного повреждения ДНК

По имеющимся данным литературы, СД2 и некоторые онкологические заболевания демонстрируют признаки повреждения ДНК на системном уровне [56, 112, 200]. Применительно к комбинации рака и диабета (в частности, РМЖ и РЭ) это практически не изучалось. По предварительным наблюдениям, влияние СД на течение РЭ выглядит, как уже кратко упоминалось выше, иначе, чем при РМЖ. Исследование маркеров системного повреждения ДНК у больных раком молочной железы и эндометрия, страдающих диабетом, могло бы, как представляется, объяснить некоторые особенности течения и потенциального прогноза онкологического заболевания на фоне ассоциированных с СД2 гормонально-метаболических нарушений.

8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) является преобладающей формой свободнорадикального (окислительного) повреждения ДНК [201]. В настоящее время накоплено большое число данных, говорящих о развитии окислительного стресса при целом ряде заболеваний [56, 88, 91, 223], что позволяет допустить возможность использования 8-OHdG в качестве маркера, указывающего на степень предрасположенности к развитию заболевания. Так, в работе L.L. Wua et al. (2004) продемонстрировано, что уровень 8-OHdG повышен в моче у больных диабетом, и коррелирует с тяжестью диабетической нефропатии и ретинопатии [223]. Похожие результаты были получены M. Sanchez et al. (2018): у лиц с диабетом 1 типа более высокие концентрации в плазме 8-OHdG были связаны с повышенным риском нефрологических осложнений, и было предложено использовать этот маркер для оценки прогрессирования диабетической нефропатии [189]. Австралийские исследователи также продемонстрировали усиление оксидативного стресса (по повышению уровня 8-OHdG) на фоне гипергликемии у больных диабетом и предиабетом [84].

Работ, посвященных изучению маркерной роли 8-ОНdG у онкологических больных, не так много. Изучение системного повреждения ДНК у больных с гормонозависимыми опухолями, такими, как РМЖ и РЭ, имеет важное значение. Так, возникновению новообразований в эстрогенозависимых тканях способствует не только промоторный эффект эстрогенов, но и генотоксическое (ДНК-повреждающее) воздействие эстрогенных метаболитов [9, 74]. Согласно результатам проведенных исследований, у больных РМЖ уровень 8-ОНdG крови выше по сравнению с контрольной группой [175], причем, степень повышения концентрации 8-ОНdG у таких больных коррелирует с биологическим типом РМЖ. По некоторым данным, этот показатель выше у больных с эстроген-зависимыми новообразованиями молочной железы [168], и меньшее влияние (что представляется неожиданным) окислительный стресс может оказывать на патогенез трижды-негативного РМЖ, где, по данным исследования D. Jakovsevic et al. (2015), не отмечается повышенного уровня 8-ОНdG по сравнению с другими типами этого заболевания [143].

Исследования, посвященные изучению уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина у больных РЭ, единичны [75]. Нам не удалось найти работ, где бы исследовалась степень генотоксического повреждения (8-ОНdG) применительно к комбинации рака молочной железы и эндометрия в сочетании с диабетом. Между тем, как представляется, эти данные могли бы быть полезны для объяснения особенностей РМЖ и РЭ на фоне сахарного диабета и различий между больными этих групп в случае их выявления.

1.4.2.2 Длина теломер лейкоцитов при злокачественных новообразованиях и диабете

Изучая роль окислительного повреждения ДНК у больных РМЖ и РЭ в комбинации с сахарным диабетом 2 типа, важно обратить внимание и на защитные структуры хромосом - теломеры.

Теломеры – это, как ныне хорошо известно, концевые участки хромосом, выполняющие защитную функцию и постепенно укорачивающиеся при каждом делении клеток. Данный феномен носит название концевой недорепликации. Однако, существует защитный механизм, который компенсирует укорочение теломер - фермент теломеразы (существование которого было предсказано советским биологом А.М. Оловниковым еще в 1973 году) [173]. Обычные соматические клетки организма лишены теломеразной активности. Данный фермент экспрессируется в стволовых, половых, опухолевых и некоторых других типах клеток, которым необходимо постоянно делиться [29].

Длина теломер с увеличением возраста уменьшается, и поэтому часто используется в качестве биологического маркера старения клеток. Но не только возраст может влиять на теломерные участки хромосом. К настоящему времени имеется большое число публикаций, указывающих на связь укорочения теломер с развитием сахарного диабета, онкологических заболеваний и немалого числа вариантов соматической патологии [98]. Предполагается, что при СД2 повреждающее действие гипергликемии и гиперинсулинемии на биологию теломер реализуется через хроническое воспаление и окислительный стресс [109, 188]. В 2012 г., в работе В. Murillo-Ortiz et al. было показано, что прогрессирующее укорочение теломер у больных диабетом связано с увеличением длительности заболевания [167]. По данным, полученным в работе российских исследователей Н.В. Браиловой с соавт. (2016 г.) было обнаружено, что у пациентов с СД2, по сравнению со здоровыми людьми, средняя длина теломер короче [16]. При этом авторы разделили больных диабетом на группы в зависимости от величины теломер. Оказалось, что при небольшой длительности СД2 генетически обусловленная большая длина теломер защищает пациентов от повреждающего действия окислительного стресса и хронического воспаления. Напротив, «короткие» теломеры у пациентов с СД2 ассоциировались с неудовлетворительным контролем гликемии и более выраженным окислительным стрессом.

Похожие результаты были получены в крупном мета-анализе, выполненном J.

Wang et al. с использованием материалов пяти популярных медицинских баз данных, представленных в период между 1990 и 2015 годами [213]. Исследование продемонстрировало, что диабет способствует значительному укорочению теломер хромосом, ускоряет клеточный апоптоз и в конечном итоге влияет на качество жизни. Дополнительное действие при этом оказывают тип СД, наличие ожирения, возраст, пол больного диабетом и даже географический регион проживания. Дальнейшее изучение механизмов, с помощью которых СД оказывает влияние на длину теломер, представляется важным для профилактики и лечения этого заболевания, а также для лучшего понимания его природы.

Многочисленные исследования подтверждают наличие особенностей репарации ДНК и состояния хромосом при опухолевых процессах. В частности, по данным обзора имеющейся к настоящему времени литературы о характере изменения длины теломер у больных РМЖ, выполненного К. Ennour-Idrissi et al. (2017 г.), были получены следующие результаты [111]. Прежде всего, более короткие теломерные участки хромосом в клетках периферической крови ассоциировались с более высоким риском заболеваемости раком молочной железы. Кроме того, короткие теломеры в нормальной ткани молочной железы, прилегающей к опухоли, были связаны с более высокой частотой местного рецидива, что может быть использовано как прогностический маркер [235].

При обзоре литературы о свойствах теломер хромосом у больных раком эндометрия обращает внимание гораздо меньшее число публикаций по сравнению с РМЖ. D.K. Narangama et al. провели анализ работ, опубликованных с 1995 по 2016 гг., на тему «длина теломер и рак эндометрия». По их данным, большинство случаев РЭ было сопряжено с укорочением теломерных участков хромосом. Это объяснялось тем, что в постменопаузе пролиферация в эпителиальных клетках с короткими теломерами делает их уязвимыми в отношении формирования феномена генетической нестабильности и канцерогенной трансформации. При этом важную роль играет активность теломеразы в самой ткани эндометрия [134]. Аналогичные данные были получены индийскими исследователями М.М. Menon и М.Р. Simha в 2003 г. [163]. В дополнение, Е.А. Akbay et al. обнаружили важную роль

степени укорочения теломер в процессе малигнизации эндометрия в ходе возникновения I и II типов РЭ. Авторы предположили и экспериментально продемонстрировали, что короткие теломеры были свойственны обоим патогенетическим типам РЭ, однако максимальное «истощение» теломер способствует инициации II типа [63]. Напротив, в исследовании J.Prescott et al. не было выявлено связи относительной длины теломер с риском развития рака эндометрия, независимо от его типа [183].

В результате, на представленных примерах базируются доводы о том, что строение концевых участков хромосом может играть важную роль в развитии целого ряда заболеваний, включая сахарный диабет и некоторые онкологические заболевания. Обращает на себя внимание заметное отсутствие исследований, в которых бы особенности репарации ДНК оценивались у онкологических больных (в частности, с новообразованиями молочной железы и эндометрия), страдающих и не страдающих диабетом. Исследования в этом направлении могли бы дать дополнительную информацию о влиянии СД не только на биологию теломер опухолей разной локализации, но и на другие (не менее важные) характеристики этих новообразований, включая заболеваемость, сопутствующую или ассоциированную с ними.

1.5 Сахарный диабет, коморбидность и характеризующие ее параметры

СД является важным компонентом коморбидности [3, 18, 26]. Сахарный диабет значительно отягощает общий соматический статус больных за счет развития хронических осложнений и многочисленных характерных заболеваний, связанных (а иногда не связанных) между собой едиными патогенетическими механизмами. Наиболее тяжелыми последствиями диабета являются его

сосудистые осложнения (диабетические микро- и макроангиопатии) – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных диабетом. По данным А.С. Аметова и соавт., распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди пациентов с СД 2 выше в 2-4 раза, артериальной гипертензии (АГ) – в 3 раза, острого инфаркта миокарда (ОИМ) – в 4-7 раз выше [3]. Согласно данным экспертов ВОЗ частота ИБС у больных диабетом старше 55 лет возросла до 43%. Причем, бóльшую часть заболевших составляют женщины, у них вероятность развития ОИМ выше в 2-4 раза, чем в целом в популяции [190]. Следовательно, важно учитывать наличие у пациентов сопутствующей соматической патологии и оценивать степень ее компенсации (особенно у онкологических больных с диабетом), так как коморбидность способна оказывать влияние как на объем специализированной помощи (хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия), так и на общую выживаемость.

Приведем несколько примеров. Так, у больных раком эндометрия было продемонстрировано, что на результаты хирургического лечения и течение послеоперационного периода негативное воздействие оказывает высокая коморбидность [45, 231]. По данным китайских исследователей Х.Н. Yin et al., у больных раком эндометрия с СД2 повышена интраоперационная кровопотеря, увеличен риск развития тромбоэмболических осложнений (11,4%), а также отмечается удлинение периода послеоперационного стационарного лечения [231]. Согласно многочисленным исследованиям, у больных РМЖ высокий индекс коморбидности Чарльсон был связан с более низкой общей выживаемостью (но не с опухоль-специфической выживаемостью) [81, 142]. По мнению S. H. Nelson, терапия сопутствующей патологии (в частности, диабета и артериальной гипертензии) у больных РМЖ после противоопухолевого лечения, коррекция массы тела, профилактика малоподвижного образа жизни являются не менее важной задачей для увеличения общей выживаемости [170], чем лечение самой онкопатологии.

Коморбидность у онкологических больных, особенно в сочетании с СД, важно учитывать и при назначении химиотерапевтических кардиотоксических препаратов (трастузумаб). Выраженная диабетическая нефропатия со сниженной скоростью клубочковой фильтрации влияет на фармакокинетику ряда химиотерапевтических средств, которые экскретируются преимущественно почками (например, производные платины). В свою очередь, нефротоксичные препараты усугубляют выраженность диабетической нефропатии, влияя тем самым на общую выживаемость. Нередко это приводит к изменению схемы химиотерапии с целью уменьшения токсичности препарата [202]. Кроме того, у онкологических больных с диабетом повышается риск развития инфекционных осложнений в процессе химиотерапевтического лечения. У данной категории больных реже или в ограниченном объеме применяются таксан- и антрациклинсодержащие препараты. В целом, терапия у онкологических больных, страдающих диабетом, менее агрессивная, что может сказаться на снижении их выживаемости [71, 86, 96]. Не менее важно, какое влияние коморбидность может оказывать и на некоторые особенности опухолевого процесса, включая его клинико-морфологические характеристики.

Для оценки коморбидности разрабатывались разные методы [42]. Первой была предложена в 1968 г. система CIRS (Cumulative illness rating scale), в которой оценивалось количество хронических заболеваний и степень их тяжести. Но она не учитывала возраст больных [139]. Далее, в 1974 г. был разработан индекс Kaplan–Feinstein, оценивающий влияние сопутствующей патологии на 5-летнюю выживаемость больных СД2. Данный индекс суммировал все имеющиеся заболевания по степени тяжести и давал общую, но менее подробную оценку каждой из систем органов.

Для оценки коморбидных состояний в 1987 г. был предложен индекс коморбидности Charlson (Чарльсон) [90], как система оценки сопутствующей патологии с учетом возраста пациента. Каждому сопутствующему заболеванию присвоено определенное количество баллов, а при превышении пациентом сорокалетнего возраста - добавляется по одному баллу на каждое десятилетие

жизни. Возможность оценивать возраст больного и его предполагаемую смертность в течение 10-летнего периода являются основным преимуществом индекса Charlson перед остальными методиками определения коморбидности. Однако, и этот метод имеет некоторые недостатки – при его расчете не учитывается ряд прогностически важных заболеваний и степень их компенсации. R.A. Deyo в 1992г модифицировал индекс Charlson, добавив ишемическую болезнь сердца (ИБС) и стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [106]. Но и в этом варианте индекса Charlson не были учтены избыток массы тела/ожирение, наличие гипертонической болезни (ГБ) и некоторых других важных элементов коморбидности.

В 1993 г. S.Greenfield разработал «индекс сосуществующих болезней» (ICED - index of co-existent disease) для онкологических больных, который помогает в расчёте продолжительности госпитализации и оценке риска повторного стационарного лечения после проведённого хирургического лечения. В настоящее время, помимо перечисленных методов оценки коморбидности, используют Geriatric index of comorbidity (GIC), Total illness burden index (TIBI), Functional comorbidity index (FCI) [129], однако, в собственной работе мы остановились на оправдавшем себя в ряде исследований индексе Charlson.

Представленные данные демонстрируют отсутствие единого подхода к проблеме определения коморбидности, что подтверждается разнообразием методов оценки данного явления. Индекс Charlson является наиболее часто используемым методом, хотя он также имеет некоторые недостатки. В настоящем исследовании для сравнительного анализа сопутствующей патологии у больных РМЖ и РЭ, страдающих и не страдающих диабетом, мы частично модифицировали индекс Charlson, о чем более подробно будет сказано в разделе «Материалы и методы».

Подводя итоги обзору литературы, можно заключить, что рак эндометрия и молочной железы являются социально важными заболеваниями, их распространенность совпадает в определенном смысле с представленностью в

популяции таких болезней, как СД, ожирение и т.д. При этом важно учитывать частоту и степень проявления в женской популяции гормонально-метаболических нарушений, которые являются как факторами риска развития опухолей упомянутых локализаций, так и с определенной долей вероятности могут влиять на особенности их клинического течения.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования и включенных в него больных

В исследование были включены пациенты, поступившие для хирургического лечения в отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» с 2008 по 2017 гг.

В соответствии с поставленными задачами был разработан план работы, который включал (Рисунок 2.1):

А. сравнение больных РМЖ±СД и РЭ±СД:

- возраста больных на момент установления диагноза;
- возраста наступления менопаузы;
- антропометрических,
- морфологических и иммуногистохимических особенностей опухоли и влияния сахароснижающей терапии на них;

Б. для выявления потенциальных механизмов влияния СД2 типа на особенности РМЖ и РЭ планировалось выполнение сравнительного анализа таких показателей как:

- гормонально-метаболические параметры;
- концентрация в крови маркера системного повреждения ДНК (8-гидрокси-2-дезоксигуанозина);
- длина теломер лейкоцитов;
- индекс коморбидности Чарльсон;

В. изучение влияния СД на клинико-морфологические параметры опухолевого процесса при РМЖ и РЭ;

Г. попытку обоснования (с учетом полученных данных и локализации опухоли) принципов гормонально- метаболической реабилитации больных РМЖ и РЭ, страдающих диабетом (Рисунок 2.1).

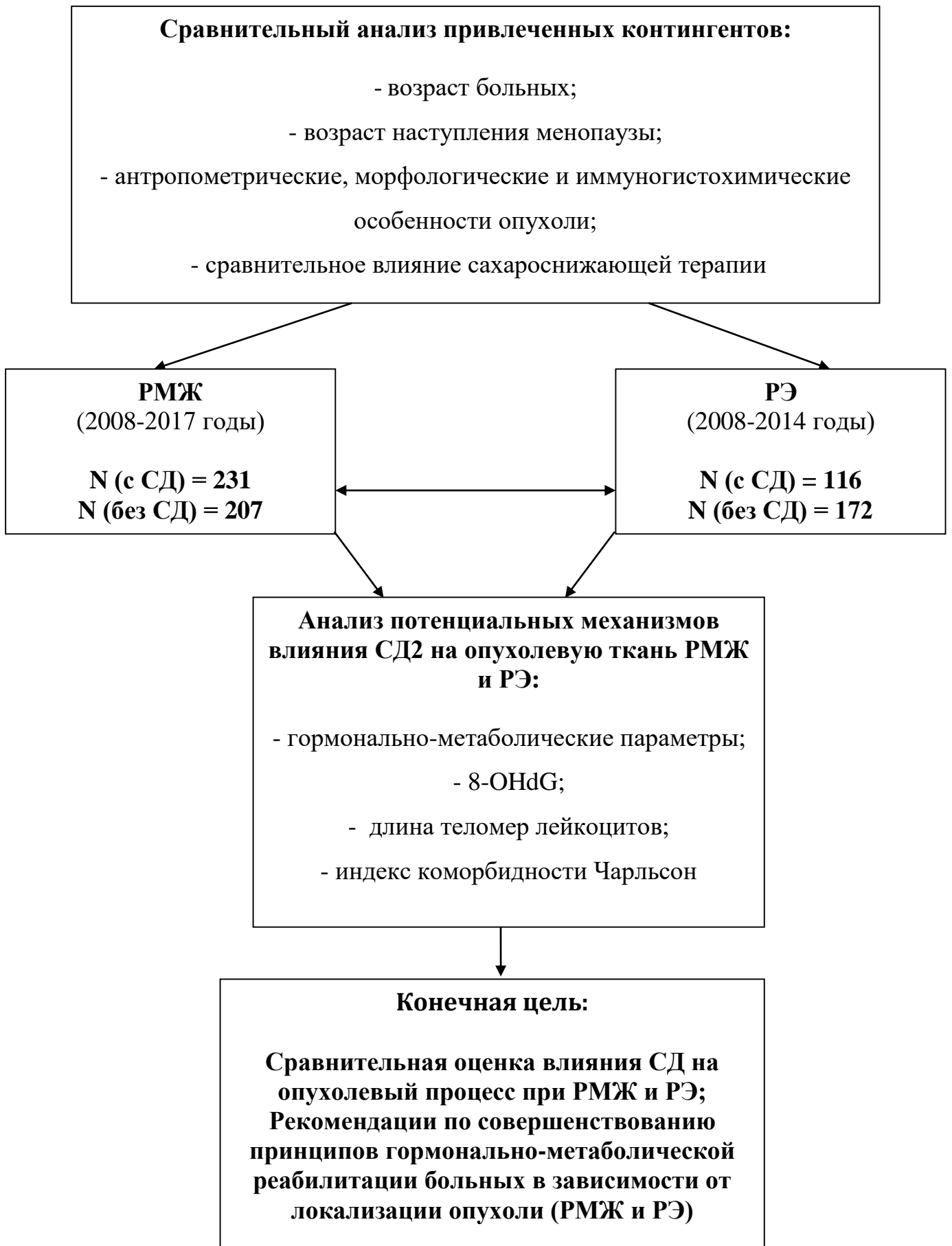


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

Всего в исследование было включено 726 больных, к которым относились: пациентки, получавшие лечение по поводу РЭ в 2008-2014 гг. (всего 288 первичных пациенток, из них 116 - с СД и 172 - без СД), и больные РМЖ, получившие специализированное лечение в 2008-2017 гг. (438 первичных больных, 231 - с СД, 207 - без диабета). Диагноз РМЖ или РЭ был установлен впервые, т.е. больные раньше не получали противоопухолевое лечение. Данные о клинической стадии опухолевого процесса, характере предшествовавшей поступлению в стационар антидиабетической терапии, возрасте и индексе массы тела больных рассмотрены в разделе «Результаты».

Были проанализированы сведения из консультативной базы данных научной лаборатории онкоэндокринологии, истории болезни из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», амбулаторные карты и карты морфологического исследования больных с подтвержденным диагнозом диабета и без него. При работе с архивными материалами принимались во внимание сведения анамнестического и лабораторного характера (уровень гликемии при поступлении), стадия онкологического заболевания, поражение лимфоузлов, морфологические и иммуногистохимические параметры опухоли (степень дифференцировки, глубина инвазии в миометрий (при РЭ), рецепторный статус опухолевой ткани).

Сведения о больных РМЖ (за период 2013 - 2017 гг.) и РЭ (2012 - 2014 гг.), страдающих и не страдающих СД2, были получены из амбулаторных карт, историй болезни и архива патологоанатомического отделения, а также при их обследовании в научной лаборатории онкоэндокринологии. Осуществлялся тщательный сбор анамнеза и проводилось измерение антропометрических показателей больных. Диагноз заболевания для всех пациентов был подтвержден гистологическим исследованием операционного материала.

2.2 Антропометрические данные

Производилось измерение роста и массы тела по методике В.В. Бунака [17] с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ), или индекса Кетле. Этот показатель, наряду с другими, является не только фактором риска развития РЭ, РМЖ и СД2, но и важным компонентом коморбидности (как отмечалось в главе 1).

Масса тела человека может существенно меняться в зависимости от этнической принадлежности, региона проживания, возраста, роста, характера питания, образа жизни и двигательной активности. По рекомендации ВОЗ [43] соотношение массы тела и роста рассчитывается по формуле:

$$\text{ИМТ} = M/P^2$$

где:

М-масса (кг), Р-рост (м);

ИМТ <25,0 оценивается как нормальная масса тела,

ИМТ 25,0 - 29,99 – избыточная масса тела,

ИМТ ≥30 – ожирение (30,0-34,9 – ожирение I степени; 35,0-39,9 – ожирение II степени; ≥40 – морбидное ожирение) [221].

2.3 Гормонально-метаболические показатели

Было выполнено определение ряда показателей углеводного и липидного обмена включенных в исследование пациентов.

При поступлении не получавших ранее противоопухолевой терапии больных в стационар у них брали венозную кровь для исследований утром, натощак за 1-2 дня до операции. Гормонально-метаболические параметры в данном случае определялись у 56 больных РМЖ (в период 2013-2017 гг.) и 59 больных РЭ (2012-2014 гг.), страдающих диабетом.

Липидный обмен оценивался по содержанию в сыворотке крови β – липопротеидов (β – ЛП, липопротеинов низкой плотности). β – ЛП являются главным фактором развития атеросклероза, т.к. максимально насыщены холестерином. Уровень β – ЛП определялся фотоколориметрическим методом. Референсные значения β – ЛП соответствовали 200-350 ед. экст.

Уровень глюкозы крови определялся ферментативным колориметрическим глюкозооксидазным методом GOD-РАР с помощью реагентов Глюкоза-Ново (В-8054, В-8056, В-8057), ЗАО «Вектор-Бест» [30]. Помимо этого, сведения об уровне гликемии при поступлении в стационар как у больных, страдающих диабетом, так и без него, получали из архивного материала. Уровень глюкозы в венозной сыворотке натощак $\geq 7,0$ ммоль/л расценивали как явный диабет [26, 65, 66], регистрируя при этом вариант антидиабетического препарата, если пациентки получали его до поступления в клинику.

Величину индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) [26] рассчитывали по формуле D.R.Matthews et al.:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{Глюкоза } 0 \text{ (ммоль/л)} \cdot \text{Инсулин } 0 \text{ (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Где: Глюкоза 0 – глюкоза крови натощак (ммоль/л);

Инсулин 0 – уровень инсулина натощак (мкЕд/мл);

Индекс НОМА-IR меньше 2,7 считается условной нормой [208]. Индекс > 2,7 оценивался как снижение чувствительности к инсулину.

2.4 Характеристика опухолевой ткани

2.4.1 Клинико-морфологические параметры

Для проведения морфологического анализа, по методике, принятой в патологоанатомическом отделении, сразу после операции ткань опухоли молочной железы и эндометрия фиксировали в 10%-ном формалине с дальнейшей заливкой в парафин. Из парафиновых блоков готовились гистологические срезы и окрашивались гематоксилином и эозином.

Несмотря на то, что в 2012 г. классификация опухолей молочной железы была изменена, на результаты нашей работы это не повлияло. В новой классификации вместо термина «протоковая» карцинома используется «инвазивная карцинома неспецифического типа» (no special type, NST). При этом, за исключением смешанной карциномы, к ее подтипам относятся опухоли из предыдущей классификации [55]. По мнению Г.А. Франка с соавт. (2013 г.), «термин «карциномы неспецифического типа» был введен, чтобы подчеркнуть отличие этой карциномы от раков специфического типа. Таким образом, новая терминология имеет относительно формальный характер. Наряду с новым термином, в качестве синонимов допускается использование и «ранее принятых» [55, С. 56]. Поэтому в данном исследовании пересмотр гистологического материала РМЖ за 2008-2012 гг. в соответствии с новой классификацией был необязателен.

Согласно гистологической классификации РМЖ выделены следующие группы: наиболее часто встречающаяся - карцинома неспецифического типа (в прежней классификации «протоковая») и карциномы специфического типа (более редкие) - дольковая, муцинозная, карцинома с медуллярными признаками (в т.ч. медуллярная карцинома), карцинома с нейроэндокринной дифференцировкой и некоторые др. [215] (Рис. 2.2. – 2.5.).

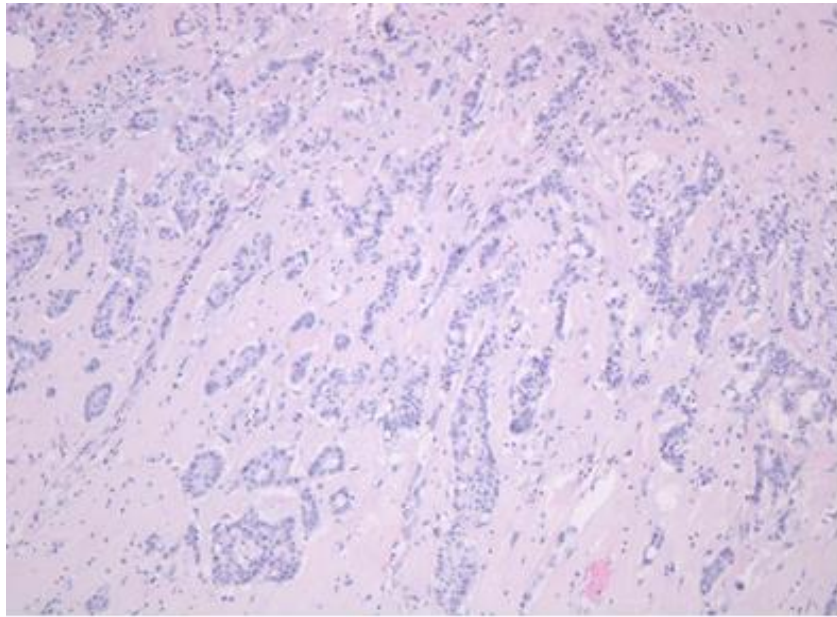


Рисунок 2.2. Карцинома молочной железы неспецифического типа (гематоксилин и эозин, 100 X)

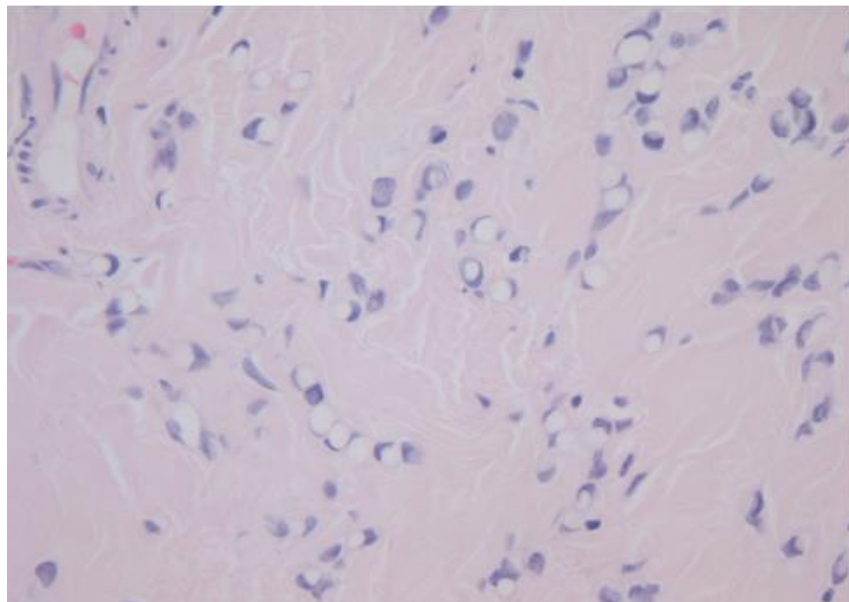


Рисунок 2.3. Дольковая карцинома молочной железы (гематоксилин и эозин, 100X)

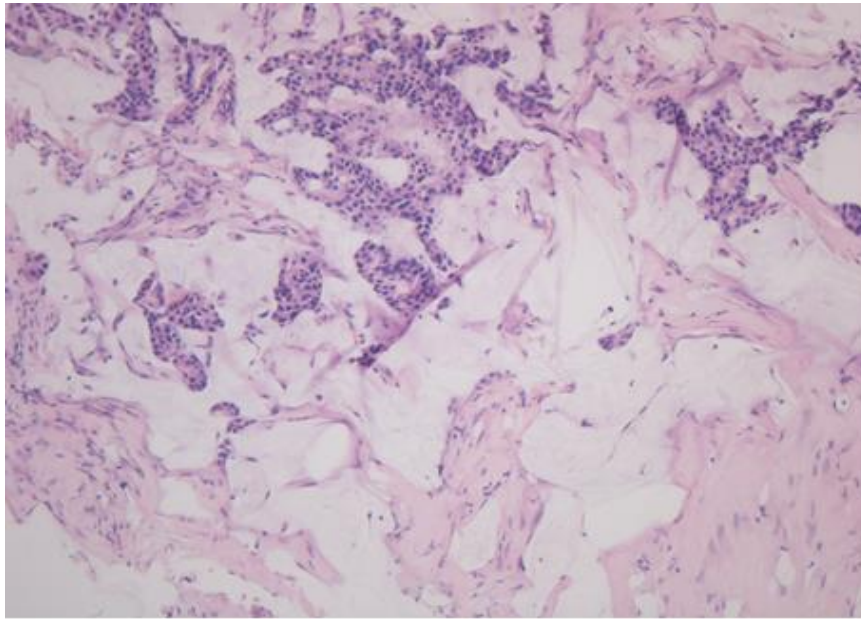


Рисунок 2.4. Муцинозная карцинома молочной железы (гематоксилин и эозин, 100 X)

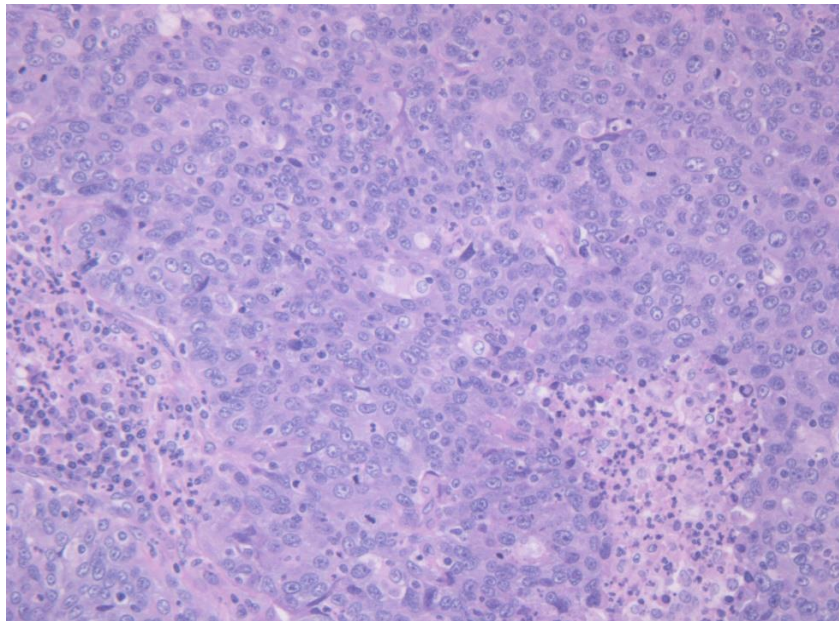


Рисунок 2.5. Медуллярная карцинома молочной железы (гематоксилин и эозин, 200 X)

Стратификацию рака молочной железы по стадиям заболевания осуществляли в соответствии с классификацией TNM (tumor, nodus и metastasis) [199].

В случае РЭ гистологические типы были представлены следующими группами: эндометриоидные (карциномы с плоскоклеточной дифференцировкой, секреторная и муцинозная) и неэндометриоидные (серозная, светлоклеточная смешанная аденокарциномы, нейроэндокринные опухоли и недифференцированный рак) (Рис. 2.6. – 2.10.). Стадии заболевания определяли в соответствии с классификацией TNM [199] и классификацией FIGO - Международной федерации акушеров и гинекологов.

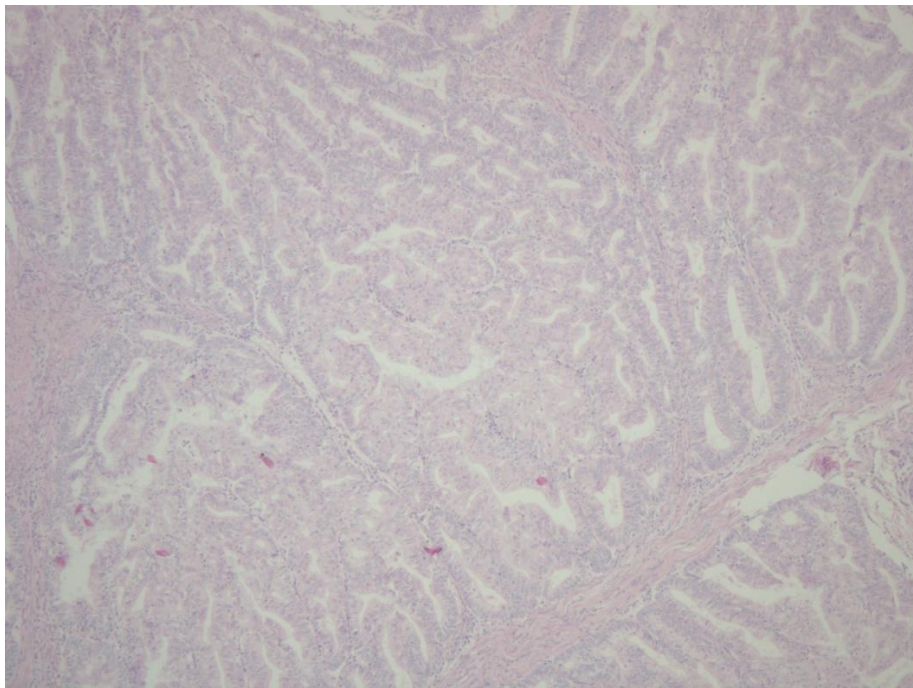


Рисунок 2.6. Эндометриоидная аденокарцинома тела матки (гематоксилин и эозин, 50 X)

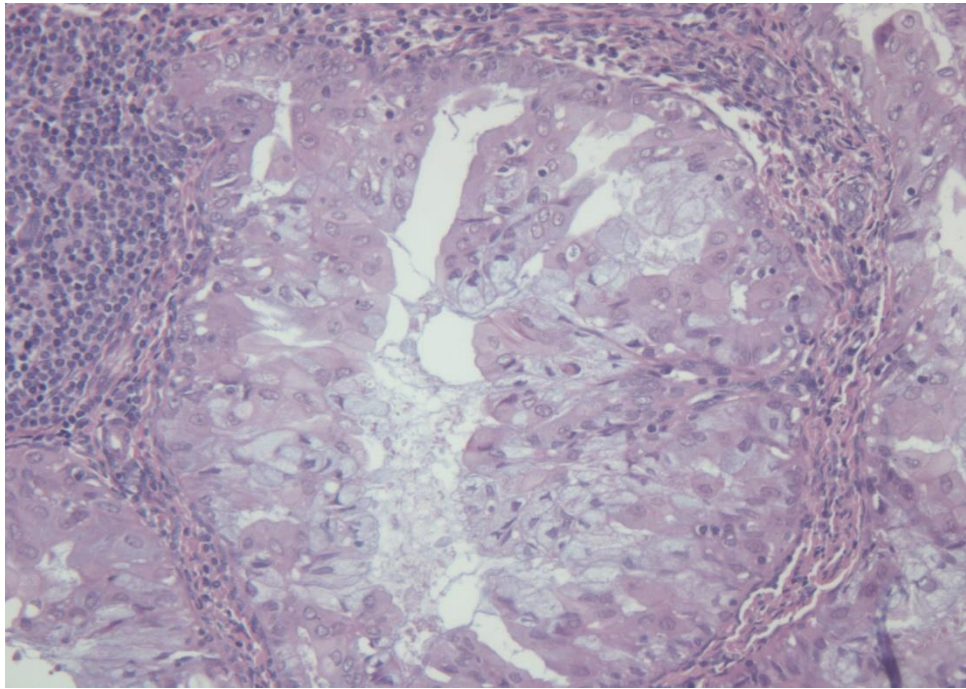


Рисунок 2.7. Муцинозная аденокарцинома эндометрия (гематоксилин и эозин, 100 X)

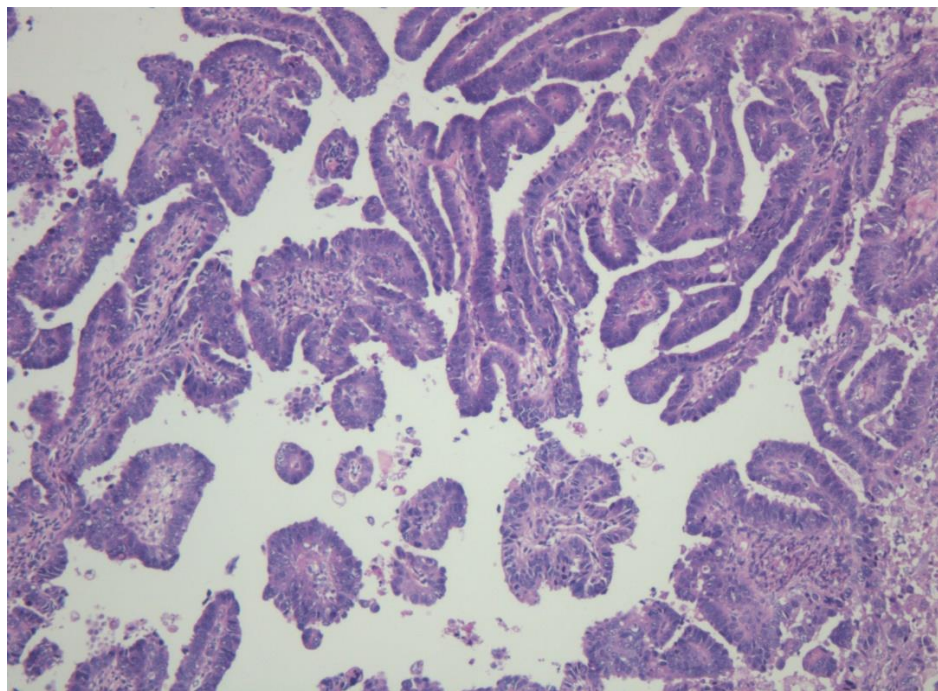


Рисунок 2.8. Серозная аденокарцинома эндометрия (гематоксилин и эозин, 100 X)

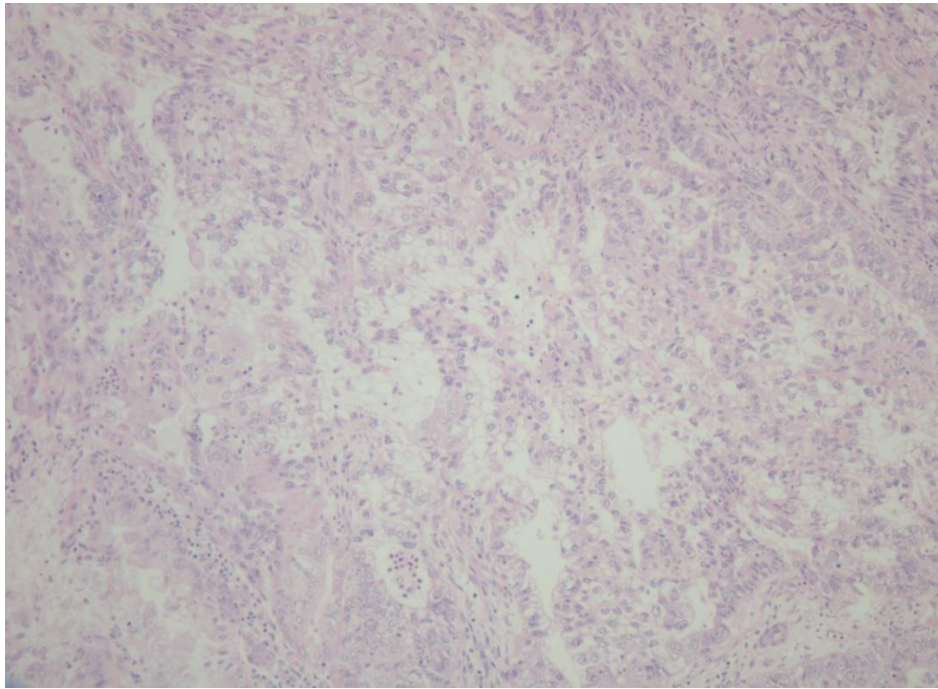


Рисунок 2.9. Светлоклеточная аденокарцинома эндометрия (гематоксилин и эозин, 100 X)

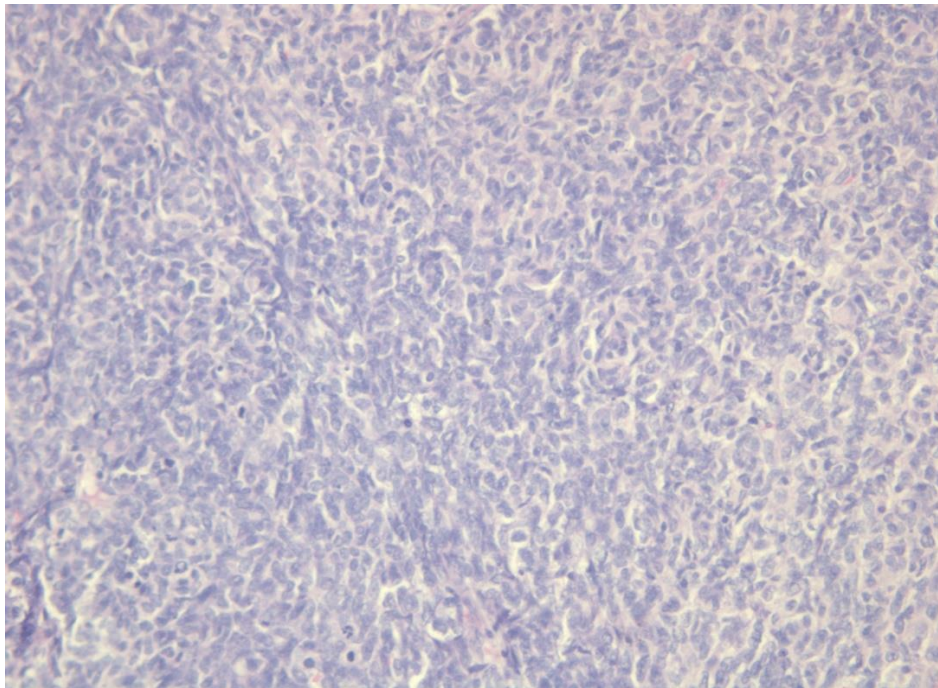


Рисунок 2.10. Недифференцированная аденокарцинома эндометрия (гематоксилин и эозин, 200 X)

2.4.2 Исследование рецепторного фенотипа опухолевой ткани у больных раком молочной железы и раком эндометрия

В опухолевой ткани молочной железы определение экспрессии рецепторов RE, RP, Her2/neu, как у больных страдающих, так и не страдающих диабетом, осуществлялось с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) с соблюдением стандартов методики.

У больных РТМ (как у страдающих, так и не страдающих СД) определяли рецепторный фенотип (RE, RP) радиоконкурентным методом с использованием эстрадиола, меченного тритием. Результаты измерений выражались в фмоль/мг белка.

2.5 Исследование маркеров повреждения и сохранности генетического материала (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, длина теломер лейкоцитов)

Концентрация 8-OHdG в сыворотке крови определялась иммуноферментным методом с использованием наборов DNA damage ELISA kit (ADI-EKS-350) компании Enzo Life Sciences, дистрибьютор ВСМ Diagnostics, Москва, Россия. Единица измерения - нг/мл. Повышение концентрации 8-OHdG рекомендуется расценивать как показатель склонности к оксидативному повреждению ДНК.

В лейкоцитах цельной крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по Sawthon (2002) определена (совместно с лабораторией молекулярной онкологии) длина теломер лейкоцитов (как показатель изменения генетического материала на концах хромосом) [89]. Уменьшение длины теломер обычно трактуется как ослабление степени защиты генома.

2.6 Определение индекса коморбидности

Оценка сопутствующей патологии больных производилась с помощью определения индекса коморбидности Charlson [90].

Как уже говорилось в 1-й главе, индекс Charlson – это балльная система оценки сопутствующей патологии (от 0 до 40) и используется для определения прогноза летальности в течение определенного промежутка времени. Баллы, соответствующие заболеваниям, суммируются с учетом возраста (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.) (Таблица 2.1). В соответствии с результатами исследований М.Е. Charlson et al. (1987 г.) смертность больных в течение 10-летнего периода наблюдений составила: при отсутствии коморбидности - 8%, при 1 балле - 25%, при 2 баллах - 48%, более 3 баллов - 59%. Авторы заключили, что совокупность сопутствующих заболеваний кумулятивно увеличивает смертность.

Поскольку оценка индекса Charlson в стандартном варианте не учитывает ряда прогностически важных заболеваний (о чем подробно говорилось в 1-ой главе), мы частично модифицировали процедуру за счет добавления некоторых заболеваний или отклонений от нормы (ИБС, ГБ, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), избыточная масса тела), за каждое из которых, соответственно, прибавлялся 1 балл. При ожирении с ИМТ более 30 кг/м² к индексу прибавлялось 2 балла, так как значительное увеличение массы тела заметно ухудшает общий соматический статус пациентов, снижая общую выживаемость (Таблица 2.2).

Индекс коморбидности Charlson

Сопутствующее заболевание	балл
Инфаркт миокарда	1
ХСН	1
Поражение периферических сосудов (перемежающая хромота, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее ОНМК	1
ОНМК с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
СД без конечно-органных поражений	1
ОНМК с гемиплегией или параплегией	2
ХПН	2
СД с конечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый или хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	6
СПИД	6

Модифицированный индекс коморбидности Charlson

Сопутствующее заболевание	балл
Инфаркт миокарда	1
ХСН	1
Поражение периферических сосудов (перемежающая хромота, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее ОНМК	1
ОНМК с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
СД без конечно-органных поражений	1
ОНМК с гемиплегией или параплегией	2
ХПН	2
СД с конечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	1
Острый или хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
СПИД	6
<i>ИБС*</i>	<i>1</i>
<i>Гипертоническая болезнь</i>	<i>1</i>
<i>Желчнокаменная болезнь</i>	<i>1</i>
<i>Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²)</i>	<i>1</i>
<i>Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²)</i>	<i>2</i>

* курсивом выделены добавленные нами заболевания и отклонения от нормы

2.7 Статистические методы анализа результатов

Первичная база данных была создана с помощью офисного приложения MS Excel 2016. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с операционной системой Windows 7, обработка результатов выполнена в программе Statistica 12 с использованием параметрической и непараметрической статистики. Для количественных данных выполнялась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные, распределение которых не отличается от нормального, представлены через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные переменные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, границ 25 и 75 квартилей.

При сравнении двух независимых выборок с нормальным видом распределения данных, применялась параметрическая статистика – t-критерий Стьюдента. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрической критерий Манна – Уитни [5, 44, 59]. Как маркер признания достоверности нулевой гипотезы принимали значение $p \leq 0,05$.

Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц сопряженности, критерия Хи–квадрат или точного критерия Фишера.

Для поиска зависимостей между количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, вычислялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ (СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА)

Для выявления влияния СД2 на опухоли разной локализации, было намечено провести сравнительную оценку клинико-морфологических особенностей рака молочной железы и рака эндометрия, анамнестических и антропометрических данных у больных диабетом и без диабета. Для понимания потенциальных механизмов влияния СД2 на опухолевую ткань были исследованы определенные гормонально-метаболические параметры онкологических больных, степень «сохранности» ДНК/генома (8-OHdG, длина теломер лейкоцитов), а также соматический статус пациенток с использованием индекса коморбидности Charlson.

3.1 РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.1 Оценка антропометрических данных больных

Определяли возраст женщин на момент выявления злокачественного заболевания, их массу, рост, ИМТ, возраст наступления менопаузы. Данные показатели имеют нормальный вид распределения, поэтому представлены через среднее значение и стандартную ошибку среднего.

Средний возраст больных РМЖ и СД2 оказался достоверно старше - 64,00 года против 57,12 лет у больных РМЖ без диабета ($p=0,00$) (таблица 3.1.). Это вполне закономерно, так как в популяции женщин РФ наиболее высокие показатели средней заболеваемости СД 2 типа зарегистрированы в возрасте 64–69 лет [2].

Похожие результаты были получены в немалом числе исследований, посвященных проблеме сочетания СД2 и рака: больные диабетом, как правило, старше, чем онкологические больные без СД2 [73, 94, 135, 154, 222]. Следует заметить, что проведение корреляционного анализа не установило связи между возрастом и ИМТ больных, с одной стороны, и клинико-морфологическими параметрами опухолей молочной железы, с другой.

ИМТ онкологических больных с диабетом также оказался выше, чем у женщин без диабета - 31,23 кг/м² и 27,8 кг/м² соответственно (p=0,00). По возрасту наступления менопаузы группы больных с СД2 и без него не отличались (табл. 3.1).

Таблица 3.1.

Клиническая характеристика больных РМЖ (с СД и без СД), включенных в исследование

Группа больных	Возраст (лет)	Возраст при наступлении менопаузы (лет)	ИМТ (кг/м ²)
СД, n= 231	64,00±0,6	49,36±0,33 (n=208)	31,23±0,38
Без СД, n=207	57,12±0,78	49,72±0,37 (n=144)	27,8±0,39
p	0,00	0,48	0,00

При изучении распределения больных по возрасту (таблица 3.2.) выявилось, что РМЖ у женщин без диабета в возрасте до 40 лет встречается редко, а после 40 лет начинается подъем заболеваемости. Большинство больных РМЖ в сочетании с диабетом женщин имели возраст старше 60 лет.

Большим у больных РМЖ с СД2 оказался и ИМТ: 31,23 кг/м² в сравнении с 27,8 кг/м² у больных без диабета (p=0,00), (таблица 3.1, рисунок 3.1). Это соответствует общепопуляционным данным - больные диабетом 2 типа имеют больший ИМТ по сравнению с людьми без диабета [2, 26].

Таблица 3.2.
Частота представленности больных РМЖ (СД и без СД) в разных возрастных подгруппах

Возрастной период (лет)	СД (число больных) n=231		без СД (число больных) n=207	
	абс.	%	абс.	%
30-39	2	0,9	13	6,3
40-49	9	3,9	42	20,3
50-59	59	25,5	66	31,9
60-69	94	40,7	56	27
70 и >	67	29	30	14,5

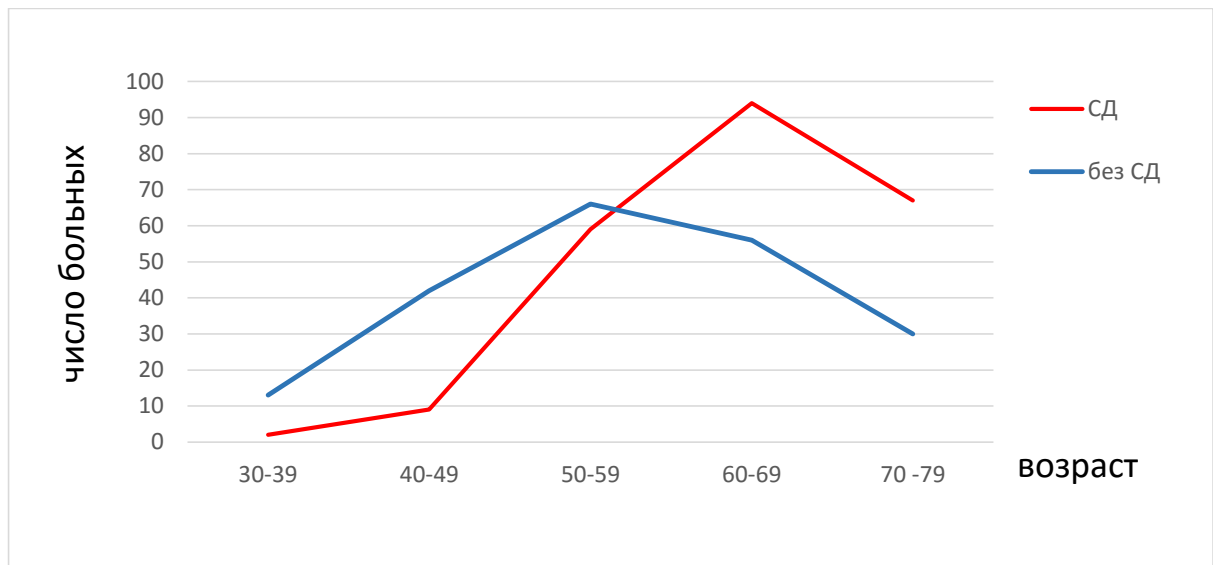


Рисунок 3.1. Распределение больных РМЖ по возрасту.

3.1.2 Сравнительная оценка стадии злокачественного процесса у больных раком молочной железы

Для изучения влияния СД2 на опухолевый процесс при РМЖ, были рассмотрены стадия заболевания по классификации TNM, размер опухоли у страдающих и не страдающих диабетом больных. Распределение значений размеров опухолей (Т) отличается от нормального, поэтому описаны при помощи медианы, границ 25 и 75 квартилей.

У больных РМЖ без диабета несколько чаще наблюдалась I стадия процесса (31,9%), в то время, как у больных с СД2 чаще выявлялась II А стадия (36,8%), (таблица 3.3). При сравнении больных РМЖ этих двух групп отмечается тенденция к более частому обнаружению II А стадии опухолевого процесса у больных диабетом по сравнению с больными без СД ($p=0,08$).

Таблица 3.3

Распределение больных РМЖ по стадии (СД и без СД), в %

Стадия РМЖ	Больные СД (n=231)	Больные без СД (n=207)
Стадия 0	4 (1,7%)	8 (3,8%)
Стадия I А + I В	67 (29%)	66 (31,9%)
Стадия II А	85 (36,8%)¹	60 (29%)¹
Стадия II В	27 (11,7%)	34 (16,4%)
Стадия III А	29 (12,6%)	21 (10,1%)
Стадия III В	10 (4,3%)	9 (4,3%)
Стадия III С	5 (2,2%)	8 (3,9%)
Стадия IV	4 (1,7%)	1 (0,6%)

¹ $p=0,08$ - уровень статистической значимости различий в частоте II А стадии между больными РМЖ с СД и без СД (таблица сопряженности).

Помимо этого, из таблицы 3.4 видно, что основной пласт больных РМЖ и диабетом составили пациенты со стадией Т2 (43,7%), в то время как у больных без диабета чаще имелась склонность к опухолям молочной железы со стадией Т1 (46,9%). Заметна также тенденция к превышению частоты новообразований стадии Т3 у больных, страдающих СД (6,5% в сравнении с 2,9%).

Таблица 3.4

Распределение больных РМЖ (СД и без СД) по размеру опухоли (Т) по системе TNM, в %

Т	Больные СД (n=231)	Больные без СД (n=207)
Т 0	1 (0,4%)	-
Т in situ	4 (1,7%)	8 (3,9%)
Т 1	99 (42,9%)	97 (46,9%)
Т 2	101 (43,7%)	86 (41,5%)
Т 3	15 (6,5%)¹	6 (2,9%)¹
Т 4	11 (4,8 %)	10 (4,8%)

Уровни статистической значимости различий с поправкой Yates:

¹ p =0,1 - уровень статистической значимости различий между частотой стадии Т3 у больных РМЖ с СД и без СД (таблица сопряженности).

По данным сравнения размеров опухоли молочной железы у больных с диабетом и без диабета выявлено, что у больных РМЖ с СД2 медиана размера опухолей оказалась достоверно больше, чем у больных без диабета: 20 мм vs 18 мм, p=0,01 (критерий Манна-Уитни; таблица 3.5).

Таблица 3.5

Сравнение больных РМЖ (СД и без СД) по стадии и размерам опухолей.

Группа больных	Размер опухоли (по TNM), число больных				Размер Опухоли (медиана), мм	Стадия заболевания, число больных			
	T 0 in situ 1	T 2	T3	T4		Стадия 0 I A I B	Стадия II A II B	Стадия III A III B III C	Стадия IV
СД n=231	104	101	15	11	20 (15; 28)	71	112	44	4
Без СД n=207	105	86	6	10	18 (14; 25)	74	94	38	1
p	0,7	0,7	0,1	1	0,01	0,3	0,6	0,9	
χ^2	0,21	0,21	3,09	0,00		1,24	0,36	0,03	

В дополнение, изучено состояние лимфатических узлов (ЛУ) у больных РМЖ, страдающих и не страдающих диабетом (таблица 3.6). При этом, статистически значимых различий в частоте поражения регионарных лимфатических узлов у больных с диабетом и без диабета выявить не удалось.

Таблица 3.6

Поражение ЛУ у больных РМЖ (СД и без СД)

Группа больных	Состояние ЛУ, число больных	
	N0	N \geq 1
СД n=231	141	90 (38,9%)
Без СД n=207	120	87 (42%)
p	0,6	
χ^2	0,43	

Переходя к дальнейшему изложению, следует напомнить, что величина ИМТ, а также состояние репродуктивной функции являются важными параметрами гормонально-метаболического статуса. В связи с этим, были целенаправленно

сопоставлены клинико-морфологические характеристики опухолей молочной железы у больных РМЖ, страдающих ожирением или находящихся в менопаузе с учетом наличия или отсутствия диабета. При сравнении двух групп больных РМЖ (с СД и без него) с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), статистически значимых различий между больными по привлеченным параметрам выявлено не было (таблица 3.7).

Таблица 3.7

Сравнение больных РМЖ с СД и без СД с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) по стадии и размерам опухолей

Группа больных	Размер опухоли (по TNM), число больных			Размер опухоли, мм	Стадия заболевания, число больных		
	T0 T in situ T1	T 2	T3+T4		Стадия 0 I A I B	Стадия II A II B	Стадия III A III B III C IV
СД n=127	53	55	19	22,0 (15,0; 28,0)	39	54	34
Без СД n=68	30	25	13	18,5 (14,5; 25,5)	21	27	20
p	0,7	0,8	0,5	0,3	1	0,8	0,2
χ^2	0,1	0,4	0,6		0	0,1	0,7

В то же время, в группе больных диабетом с наступившей менопаузой, как и в общей группе, размер опухоли молочной железы оказался бóльшим ($p=0,017$) (таблица 3.8), чего, как только что отмечалось, не наблюдалось у больных с СД2 и без СД, характеризующихся ожирением.

Сравнение больных РМЖ с СД2 и без СД менопаузального возраста
по стадии и размерам опухолей

Группа больных	Возраст, лет	Размер опухоли (по TNM), число больных			Размер опухоли (медиана), мм	Стадия заболевания, число больных		
		T0 T _{in situ} T1	T2	T3+T4		Стадия 0 I A I B	Стадия II A II B	Стадия III A III B III C IV
СД n=208	49,4±0,3	89	94	25	20,0 (15; 28)	66	99	43
Без СД n=144	49,7±0,4	65	65	14	18,0 (15; 25)	43	72	29
p	0,5	0,7	1	0,6	0,017	0,7	0,7	1
χ^2		0,19	0	0,46		0,14	0,2	0,01

Таким образом, сравнительный анализ стадии РМЖ и размера опухоли у больных, страдающих и не страдающих диабетом, выявил, что у пациенток с СД2 имелась склонность к более частому выявлению II A стадия заболевания ($p=0,08$), а размер опухоли при ориентации на значение медианы оказался (во всей группе и в менопаузе) больше ($p=0,01$) по сравнению с больными РМЖ без диабета.

Дополнительного модифицирующего влияния ожирения на эти характеристики новообразования у больных РМЖ выявлено не было.

3.1.3 Сравнительная оценка клинико-морфологических параметров рака молочной железы

Учитывая, что гистологический тип рака молочной железы, гормональная чувствительность опухоли (наличие рецепторов половых гормонов) и присутствие онкобелка HER2/neu имеют важное клиническое и прогностическое значение, был выполнен сравнительный анализ перечисленных характеристик опухолевой ткани у больных РМЖ с СД2 и без диабета.

Выяснилось, что у больных РМЖ как в сочетании с диабетом, так и без него, преобладал неспецифицированный (инвазивный протоковый) рак (85,6% и 89,4% соответственно) без каких-либо различий по частоте (таблица 3.9-а). Заслуживает, в то же время, внимания, что на фоне диабета была отмечена тенденция к более редкому выявлению высокодифференцированных образований, G1 ($p=0,09$) в противоположность опухолям G2 и G3 (таблица 3.9-б, рисунок 3.2).

Таблица 3.9-а

Морфологические варианты РМЖ

Группа больных	In situ	Инвазивный протоковый (неспецифицированный рак)	Специфические типы					Смешанный рак Плоскоклеточный рак Нейроэндокринный рак
			Дольковый рак	Медулярный рак	Муцинозный рак	Папиллярный рак	Рак Педжета	
СД n=231	3	200 (85,6%)	17	0	7	0	1	5
Без СД n=207	8	185 (89,4%)	12	1	6	1	1	1

Таблица 3.9-в

Сравнение двух групп пациентов с РМЖ (СД и без СД) по морфологическим характеристикам опухолей

Группа больных	Гистологическая форма опухоли, число больных		Степень дифференцировки, число больных			
	Протоковый рак	Другие типы рака	G1	G2	G3	G _x
СД n=231	200	31	18	113	95	5
Без СД n=207	185	22	24	96	79	8
p	0,24		0,09	0,7	0,7	
χ^2	0,75		1,99	0,13	0,24	

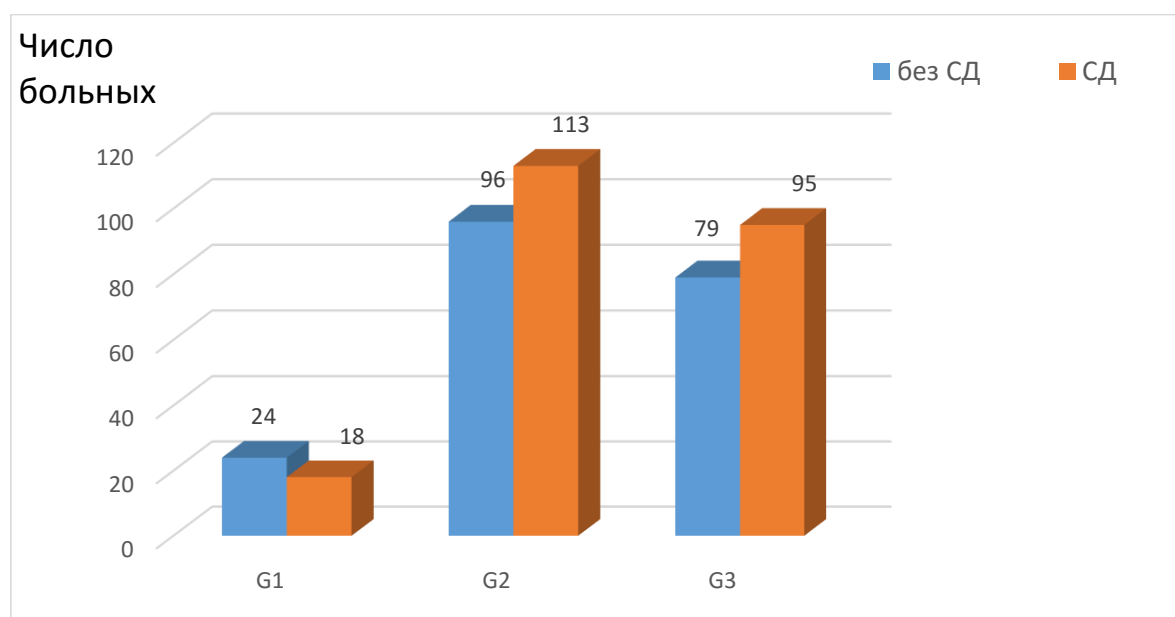


Рисунок 3.2. Сравнение аденокарцином РМЖ (с СД и без СД) по степени дифференцировки G

Изучение представленности рецепторов в ткани опухоли молочной железы показало, что содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в подгруппах СД2 и без СД2 не различается. В то же время, у больных диабетом экспрессия онкобелка HER2/neu в ткани РМЖ обнаруживалась реже (таблица 3.10), что вследствие

«расхождения» с некоторыми другими представленными результатами будет дополнительно обсуждаться ниже.

Распределение концентрации рецепторов половых гормонов отличается от нормального, их значения представлены на основе медианы и границ 25 и 75 квартилей.

Таблица 3.10

Представленность рецепторов в карциномах молочной железы у больных с СД и без СД

Группа больных	Рецепторы половых гормонов, баллы		Гормон-позитивные образования (RE>4), число больных		HER-2/neu, число больных		Число больных с трижды-негативным раком
	RE	RP	RE+	RE-	HER-2/neu + (≥ 3)	HER-2/neu- (<3)	
СД n=231	8,0 (6,0;8,0)	6,0 (0;8,0)	185	46	18	213	38
Без СД n=207	8,0 (6,0;8,0)	6,0 (0;8,0)	162	45	26	178	31
p	0,93	0,96	0,6		0,06		0,7
χ^2			0,22		2,92		0,18

При сравнении больных РМЖ с СД и без него с учетом величины ИМТ, сохранилась более редкая встречаемость высокодифференцированных опухолей G1 у страдающих диабетом пациенток с ожирением, т.е. с ИМТ ≥ 30 кг/м² (p=0,025), (таблица 3.11). Клинико-морфологические характеристики постменопаузальных больных РМЖ, страдающих и не страдающих диабетом, статистически – в отличие от всей группы больных с РМЖ - не отличались (таблица 3.12).

Таблица 3.11

Сравнение больных РМЖ с СД и без СД с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) по клинико-морфологическим характеристикам опухолей молочной железы

Группа больных	Гистологическая форма опухоли, число больных		Рецепторный фенотип опухоли				Степень дифференцировки, число больных			
	Протоковый рак	Другие виды	RE	RP	HER-2/neu + (≥ 3)	HER-2/neu- (< 3)	G1	G2	G3	G ^x
СД n=127	110	17	8,0(6,0; 8,0)	6,0(0;8,0)	4	123	8	60	57	2
Без СД n=68	59	9	8,0(5,5; 8,0)	7,0(0; 8,0)	5	63	12	29	25	2
p	0,8		0,9	0,67	0,36		0,025¹	0,18	0,17	
χ^2	0,04		-	-	1,64		5	1,11	1,23	

1 - Уровень статистической значимости различий с поправкой Yates.

Таблица 3.12

Сравнение больных РМЖ менопаузального возраста с СД и без СД по клинико-морфологическим характеристикам опухолей

Группа больных	Гистологическая форма опухоли, число больных		Рецепторный фенотип опухоли				Степень дифференцировки			
	Протоковый рак	Другие виды	RE	RP	HER-2/neu + (≥ 3)	HER-2/neu- (< 3)	G1	G2	G3	G ^x
СД n=208	179	29	8,0(6,0; 8,0)	6,0(0;8,0)	16	192	16	101	88	3
Без СД n=144	129	15	8,0(5,5; 8,0)	6,0(0; 8,0)	13	129	17	63	62	2
p	0,4		-	-	0,24		0,2	0,4	0,9	
χ^2	0,94		-	-	0,7		1,69	0,79	0,02	

Исследование морфологических особенностей рака молочной железы у больных диабетом показало, что сочетание РМЖ с СД2 сопряжено с более редким возникновением высокодифференцированных образований, G1. При этом, дополнительного модифицирующего влияния повышенной массы тела и менопаузального возраста выявлено не было.

Не обнаружено разницы в представленности в опухоли рецепторов половых гормонов у больных, страдающих и не страдающих диабетом. В то же время, у больных СД2 в данной работе определена тенденция к более низкой экспрессии рецепторов HER2/neu по сравнению с больными без диабета. Это, как видно, нуждается в учете дополнительных факторов, а именно некоторых характеристик диабета и, в особенности, возможного влияния варианта использовавшейся антидиабетической терапии на опухолевую ткань, о чем более подробно говорится в следующем разделе.

3.1.4 Характеристика диабета и оценка влияния антидиабетической терапии

Среди больных РМЖ с нарушением углеводного обмена (всего 231 больная) было 46 пациенток (19,9%) с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), остальные - с явным СД2.

Средняя продолжительность нарушения углеводного обмена у больных РМЖ составила 6,0 лет (1; 17). Большая часть пациенток имела продолжительность диабета от нескольких месяцев до 2 лет (34,6%) и реже - от 6 до 10 лет (18,2%) (таблица 3.13).

Медиана уровня гликемии в момент поступления в НМИЦ онкологии была равна 7,2 ммоль/л (6,4; 8,1), что позволяет косвенно судить о степени компенсации углеводного обмена у вошедших в исследование пациенток.

Распределение больных РМЖ и СД по продолжительности нарушения углеводного обмена, %

Длительность СД, лет	Число больных, %
впервые выявленный диабет	39 (16,9%)
0,1-2	80 (34,6%)
3-5	31 (13,4%)
6-10	42 (18,2%)
11-20	27 (11,7%)
21-40	12 (5,2%)

Проведенный корреляционный анализ не выявил связи между длительностью диабета, уровнем сахара крови и экспрессией рецепторов половых гормонов и HER2/neu, размером опухоли, степенью дифференцировки и гистологическим типом карциномы.

Для оценки влияния антидиабетической терапии на рак молочной железы в соответствии с принимаемыми препаратами пациенты были разделены на группы (рисунок 3.3). Из таблицы 3.14 видно, что основную прослойку больных РМЖ с диабетом составили пациенты, пользовавшиеся только диетой (37,2%) и принимающие метформин (32%). Больных, принимающих другие сахароснижающие препараты (и их комбинации) и находящихся на инсулинотерапии, оказалось гораздо меньше (6,5% и 7,4%), что отчасти могло быть объяснено тем, что среди обследованных пациенток оказалось немало женщин не только с впервые выявленным диабетом, но и с длительностью диабета менее двух лет.

Варианты антидиабетической терапии у больных СД и РМЖ

Сахароснижающая терапия	Число больных, %
больные без лечения (СД впервые выявлен)	39 (16,9%)
диета	86 (37,2%)
метформин	74 (32%)
Другие пероральные препараты, комбинированная терапия	15 (6,5%)
инсулин	17 (7,4%)



(ПССП- пероральные сахароснижающие препараты)

Рисунок 3.3. Распределение больных РМЖ с СД2 по виду сахароснижающей терапии

Учитывая, что по данным, представленным в гл.1 (Обзор литературы), воздействие метформина на риск возникновения и течение злокачественных опухолей может, по крайней мере, в части наблюдений отличаться от такового при использовании

ряда других антидиабетических средств, был выполнен сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик РМЖ у принимающих метформин больных относительно пациентов на другой терапии (таблицы 3.15-3.16). Проведенное исследование показало, что, во-первых, у больных, получавших метформин, по сравнению с больными без лечения (с впервые выявленным диабетом) обнаружена более высокая экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевой ткани ($p=0,05$; $p=0,086$; таблица 3.15). Во-вторых, как оказалось, у пациенток на метформине достоверно чаще встречаются более дифференцированные опухоли (G1) по сравнению больными на другой терапии ($p=0,0042$ с поправкой Yates) (таблица 3.16), что в совокупности поддерживает предположение о возможном модифицирующем влиянии определенной сахароснижающей терапии на опухолевый процесс.

Таблица 3.15

Сравнение клинико-морфологических характеристик РМЖ у больных диабетом на лечении метформином и без антидиабетической терапии (с впервые выявленным СД)

Группа больных диабетом	Рецепторный фенотип опухоли					Степень дифференцировки, число больных			
	Гормон-позитивные образования (RE>4), число больных	RE	RP	HER-2/neu +	HER-2/neu -	G1	G2	G3	G ^x
Метформин n=74	61	8,0 (6,0; 8,0)	7,0 (5,0; 8,0)	5	66	11	33	25	2
Без лечения n=39	27	7,0 (4,0; 8,0)	6,0 (0; 8,0)	3	36	2	19	17	1
p	0,08	0,05	0,086	0,8		0,19	0,5	0,25	
χ^2	2,58	-	-	0,02		2,59	0,05	0,75	

Сравнение клинико-морфологических характеристик РМЖ у больных диабетом, получавших различную сахароснижающую терапию

Группа больных СД	Гистологическая форма опухоли, число больных		Рецепторный фенотип опухоли				Степень дифференцировки, число больных			
	Протоковый рак	Другие виды	RE	RP	HER-2/neu +	HER-2/neu -	G1	G2	G3	G _x
Метформин n=74	61	13	8,0 (6,0;8,0)	7,0 (5,0;8,0)	5	66	12	33	27	2
Другие ПССП, диета, инсулин n=118	105	13	8,0 (6,0;8,0)	6,0 (0;8,0)	9	106	4	61	51	2
p	0,2	-	-	0,3	0,9	0,0042¹	0,38	0,18	-	-
χ ²	0,67	-	-	-	0,04	9,79	0,92	1,14	-	-

1 - Уровень статистической значимости различий с поправкой Yates.

В итоге, исследование рака молочной железы у больных с сахарным диабетом позволило выявить ряд особенностей. В частности, у пациенток с СД2 отмечалась тенденция к более частому выявлению ПА стадии заболевания и размер опухоли был больше по сравнению с больными РМЖ без диабета. Сочетание РМЖ с СД2 оказалось сопряжено с более редким обнаружением высокодифференцированных образований G1. Вышесказанное может создавать условия для более неблагоприятного прогноза у больных РМЖ с диабетом. Однако, изучение влияния антидиабетической терапии на опухолевый процесс позволило выявить положительное влияние приема метформина: у получавших бигуанид больных по сравнению с больными с впервые выявленным диабетом (т.е., не подвергавшихся антидиабетической терапии) обнаружена более высокая концентрация рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевой ткани, что

является благоприятным прогностическим фактором. С другой стороны, у пациенток на метформине достоверно чаще встречались высокодифференцированные опухоли (G1), чем у больных на иной терапии, что также может иметь прикладное значение.

3.2 РАК ЭНДОМЕТРИЯ

3.2.1 Оценка антропометрических данных больных

У больных РЭ, страдающих и не страдающих диабетом, как и в случае заболевания РМЖ, определяли возраст женщин, массу тела, рост, ИМТ, возраст наступления менопаузы. Данные показатели имеют нормальный вид распределения, поэтому представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней.

Средний возраст больных РЭ и СД2 оказался достоверно старше - 62,00 года по сравнению с больными без диабета - 58,7 лет ($p=0,009$), (таблица 3.17). Индекс массы тела у пациенток с диабетом оказался больше - 35,4 кг/м², чем без СД - 29,8 кг/м² ($p=0,00$). Проведение корреляционного анализа не установило связи между возрастом больных РЭ и клинико-морфологическими параметрами опухолей тела матки.

Такие же закономерности в группах СД/без СД были выявлены и у больных РМЖ. Однако, при сравнительном анализе антропометрических данных больных РМЖ и РЭ с диабетом обнаружено, что больные РЭ имели больший ИМТ, чем больные РМЖ (35,4 кг/м² vs 31,23 кг/м², $p=0,00$), а по возрасту статистически достоверной разницы между больными РЭ и РМЖ выявлено не было ($p=0,08$) (таблица 3.18).

Таблица 3.17

Клиническая характеристика больных РЭ (СД и без СД), включенных в исследование

Группа больных	Возраст, лет	Возраст при наступлении менопаузы, лет	ИМТ, кг/м ²
СД n= 116	62±0,9	51,4±0,37 (n=105)	35,4±0,68
Без СД n=172	58,7±0,79	50,6±0,34 (n=139)	29,8±0,51
p	0,009	0,09	0,00

Таблица 3.18

Сравнение больных РЭ и РМЖ с диабетом по возрасту и величине ИМТ

Группа больных	Локализация	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²
СД n= 231	РМЖ	64,00±0,6	31,23±0,38
СД n=116	РЭ	62±0,9	35,4±0,68
p		0,08	0,00

В таблице 3.19 представлено распределение больных РЭ по возрастным подгруппам. Как и в случае группы пациенток с РМЖ, большинство больных с сочетанием диабета и РЭ имеют возраст старше 60 лет.

Частота представленности больных РЭ (СД и без СД) в разных возрастных подгруппах

Возрастной период (лет)	СД n=117		Без СД n=175	
	абс.	%	абс.	%
30-39	1	0,9%	4	2,3%
40-49	8	6,8%	24	13,7%
50-59	38	32,5%	68	38,9%
60-69	45	38,5%	50	28,6%
70 и >	25	21,3%	29	16,5%

3.2.2 Сравнительная оценка стадии злокачественного процесса у больных раком эндометрия

У большинства больных РЭ как с диабетом, так и без диабета, наблюдалась I B стадия процесса ($p=0,6$) по классификации FIGO, хотя заслуживает внимания, что более далеко зашедшие стадии (III B – III C) при всей своей немногочисленности обнаружались только у больных без СД (таблица 3.20).

Для сравнительной оценки опухолевого процесса была в дополнение изучена степень распространенности опухоли по классификации TNM (таблица 3.21). Было установлено, что у больных обеих групп (т.е. с СД и без СД) преобладают опухоли, ограниченные телом матки (T1).

Таблица 3.20

Распределение больных РЭ по стадии FIGO (СД и без СД), в %

Стадия РМЖ		Больные СД (n=116)	Больные без СД (n=172)
Стадия I	Стадия I А	29(24,7%)	31(17%)
	Стадия I В	68(59%)	106(62,3%)
Стадия II	Стадия II А	8(6,8%)	8(4,6%)
	Стадия II В	7(6%)	9(5%)
Стадия III	Стадия III А	4(3,4%)	7(4%)
	Стадия III В	-	8(4,6%)
	Стадия III С	-	3(2,5%)
Стадия IV	Стадия IV А	-	-
	Стадия IV В	-	-

Таблица 3.21

Распределение больных РЭ (СД и без СД) по распространенности
опухоли (Т) по системе TNM, в %

Т	Больные СД (n=116)	Больные без СД (n=172)
T in situ	1(0,9%)	1(0,6%)
T 1a	28(24%)	30(17,4%)
T 1b	68(58,6%)	109(63,4%)
T 2	15(12,9%)	17(9,9%)
T 3a	4(3,4%)	6(3,5%)
T 3b	-	9(5,2%)
T 4	-	-

Сравнение двух групп больных РЭ (с СД2 и без него) по стадии опухолевого процесса в момент установления диагноза статистически значимых различий при расчете на эти группы в целом не выявило (таблица 3.22). Разницы в частоте поражения регионарных лимфатических узлов у больных РЭ с диабетом и без диабета также обнаружено не было ($p=0,3$).

Таблица 3.22

Сравнение больных РЭ (СД и без СД) по стадии и размерам опухолей.

Группа больных	Глубина инвазии, число больных			Состояние л/узлов	
	Минимальная инвазия (эндометрий)	<1/2 миометрия	>1/2 миометрия	N0	N=1, N _x
СД n=116	13	70	33	103	13 (11,2%)
Без СД n=172	26	88	58	145	27 (15,7%)
p	0,5	0,13	0,17	0,3	
χ^2	0,39	2,28	1,82	1,17	

Следуя намеченному плану (как и в случае больных РМЖ), была выполнена сравнительная оценка стадии опухолевого процесса у пациенток с величиной ИМТ ≥ 30 кг/м² и у группы больных, находящихся в менопаузе, тем более, что (как уже говорилось в 1-ой главе) в немалом числе исследований были получены данные, подтверждающие важную роль массы тела и состояния репродуктивной функции у больных раком тела матки [13, 19, 130]. При сравнении двух групп больных РЭ (с СД и без него) было выявлено, что у пациенток с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в сочетании с СД2 достоверно преобладают аденокарциномы с глубиной инвазии менее половины миометрия ($p=0,008$), (таблица 3.23), чего не наблюдается при сравнении больных СД2 и без СД2 с ИМТ <30 кг/м² (таблица 3.24).

Таблица 3.23.

Сравнение больных РЭ с СД и без СД с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²)
по стадии и размерам опухолей

Группа больных	Глубина инвазии, число больных			Стадии FIGO, число больных	
	Минимальная инвазия (эндометрий)	<1/2 миометрия	>1/2 миометрия	I	II, III
СД n=85	6	53	26	67	18
Без СД n=77	12	32	33	56	21
p	0,35	0,008	0,07	0,4	
χ^2	0,89	7,01	2,6	0,82	

Таблица 3.24.

Сравнение больных РЭ с СД и без СД
с ИМТ <30 кг/м² по стадии и размерам опухолей

Группа больных	Глубина инвазии, число больных			Стадии FIGO, число больных	
	Минимальная инвазия (эндометрий)	<1/2 миометрия	>1/2 миометрия	I	II, III
СД n=31	6	18	7	24	7
Без СД n=95	13	56	26	77	18
p	0,6	1	0,8	0,7	
χ^2	0,5	0,01	0,08	0,19	

В то же время, в группе больных РЭ с наступившей менопаузой (как и в группе больных РЭ в целом, см. табл. 3.22) различий в распространении опухолевого процесса у больных, страдающих и не страдающих диабетом, выявлено не было (таблица 3.25).

Сравнение больных РЭ с СД и без СД **менопаузального возраста** по стадиям и размерам опухолей.

Группа больных	Глубина инвазии, число больных			Стадии FIGO, число больных	
	Минимальная инвазия (эндометрий)	<1/2 миометрия	>1/2 миометрия	I	II, III
СД n=107	11	63	32	86	21
Без СД n=139	17	71	51	108	31
p	0,82	0,24	0,29	0,26	
χ^2	0,05	1,33	1,13	0,6	

Таким образом, сравнительный анализ особенностей ткани РЭ у больных, страдающих и не страдающих диабетом, выявил, что сахарный диабет, правда, не самостоятельно, а лишь в комбинации с ожирением, сочетается с более благоприятными характеристиками опухоли тела матки (преобладают аденокарциномы с глубиной инвазии менее половины миометрия), что отличается от данных, полученных при сочетании диабета с РМЖ, где роль диабета в определенном смысле сводится к «ухудшению ситуации», а присоединение ожирения ее не улучшает (см. также гл. 4, Обсуждение).

3.2.3 Сравнительная оценка гистологических особенностей карцином эндометрия

В этом разделе выполнено сравнение частоты встречаемости разных гистологических типов рака тела матки, степени дифференцировки опухоли, а

также оценена представленность рецепторов половых гормонов (эстрогенов и прогестерона) в карциномах эндометрия у больных с СД2 и без диабета.

По полученным данным, у больных сахарным диабетом реже встречались неблагоприятные гистологические формы - неэндометриоидные аденокарциномы ($p=0,044$). Однако, по степени дифференцировки эндометриоидные опухоли у больных с СД и без СД не различались (таблица 3.26).

Таблица 3.26.

Сравнение двух групп пациентов с РЭ (СД и без СД) по морфологическим характеристикам опухолей

Группа больных	Гистологическая форма опухоли, число больных		Степень дифференцировки, число больных		
	Эндометриоидные аденокарциномы	Другие гистологические типы	G1	G2	G3
СД n=116	97	19	41	63	12
Без СД n=172	126	46	57	87	28
p	0,044		0,85	0,38	0,12
χ^2	4,26		0,03	0,78	2,64

Распределение концентрации рецепторов половых гормонов в опухолевой ткани РЭ отличается от нормального, их значения в таблице 3.27 представлены на основе медианы, а также 25 и 75 квартилей. Изучение экспрессии RE и RP в карциномах эндометрия показало (таблица 3.27), что у больных диабетом определяется тенденция к более высокому содержанию рецепторов эстрогенов ($p=0,06$) и прогестерона ($p=0,07$) по сравнению с больными РЭ без диабета.

Таблица 3.27.

Содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли у больных РЭ (СД и без СД)

Группа больных	Рецепторы эстрогенов, фмоль/мг белка	Рецепторы прогестерона, фмоль/мг белка
СД n=66	101 (74; 101)	101 (101; 101)
Без СД n=130	90,5 (25; 101)	101 (27; 101)
p	0,06	0,07

Далее, в соответствии с принятым планом было исследовано влияние массы тела и репродуктивного статуса на клинико-морфологические особенности рака эндометрия. Выявлено, что у пациенток с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в сочетании с СД2 достоверно преобладают аденокарциномы с высокой степенью дифференцировки (p=0,03) (таблица 3.28) и они характеризуются достоверно большей концентрацией рецепторов половых гормонов (таблица 3.29), чего не наблюдается при сравнении больных СД2 и без СД2 с ИМТ < 30 кг/м² (таблицы 3.30 и 3.31).

Таблица 3.28.

Сравнение больных РЭ (СД и без СД) с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) по клинико-морфологическим характеристикам опухолей

Группа больных	Степень дифференцировки, число больных		
	G1	G2	G3
СД n=85	31	47	7
Без СД n=76	21	39	16
p	0,2	0,66	0,03¹
χ^2	1,57	0,19	5,38

1 – Уровень статистической значимости различий с поправкой Yates.

Таблица 3.29.

Содержание рецепторов в опухоли у больных РЭ (СД и без СД) с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²)

Группа больных	Рецепторы эстрогенов (RE), фмоль/мг белка	Рецепторы прогестерона (RP), фмоль/мг белка
СД n=51	101 (69; 101)	101 (101; 101)
Без СД n=56	78 (20,5; 101)	101 (27,5; 101)
p	0,02	0,09

Таблица 3.30.

Сравнение больных РЭ (СД и без СД) с ИМТ <30 кг/м² по клинικο-морфологическим характеристикам опухолей

Группа больных	Степень дифференцировки, число больных		
	G1	G2	G3
СД n=31	10	16	5
Без СД n=95	36	48	11
p	0,6	1	0,7
χ^2	0,32	0,01	0,12

Таблица 3.31.

Содержание рецепторов в опухоли у больных РЭ (СД и без СД) с ИМТ <30 кг/м²

Группа больных	Рецепторы эстрогенов (RE), фмоль/мг белка	Рецепторы прогестерона (RP), фмоль/мг белка
СД n=15	101 (100; 101)	101 (69; 101)
Без СД n=74	99,5 (26; 127)	89,5 (26; 111)
p	0,7	0,6

В дополнение, в группе менопаузальных больных с СД2 отмечена тенденция к возникновению более дифференцированных аденокарцином эндометрия ($p=0,06$) по сравнению с пациентками без СД2 (таблица 3.32), что не было свойственно больным репродуктивного возраста (таблица 3.33), характеризуя, тем самым, различия в особенностях РЭ, выявляемые до менопаузы и после.

Таблица 3.32.

Сравнение больных РЭ (СД и без СД) **менопаузального возраста** по клинικο-морфологическим характеристикам опухолей

Группа больных	Степень дифференцировки, число больных	
	G1+G2	G3
СД n=105	34+60	11
Без СД n=136	38+73	25
p	0,06	
χ^2	2,95	

Таблица 3.33.

Сравнение больных РЭ (СД и без СД) **репродуктивного возраста** по клинικο-морфологическим характеристикам опухолей

Группа больных	Степень дифференцировки, число больных	
	G1+G2	G3
СД n=11	9	2
Без СД n=36	33	3
p	0,8 ¹	
χ^2	0,08	

1 – Уровень статистической значимости различий с поправкой Yates.

В результате, исследование морфологических особенностей РЭ у страдающих и не страдающих диабетом больных показало, что у пациенток с СД реже встречаются неэндометриоидные карциномы (с менее благоприятным прогнозом). В то же время, при учете массы тела и состояния репродуктивной системы обнаружено, что у пациенток в менопаузе, а также с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в сочетании с СД2 достоверно преобладают аденокарциномы с высокой степенью дифференцировки и большей концентрацией рецепторов половых гормонов. Это, помимо других особенностей, отличает больных РЭ от больных РМЖ.

3.2.4. Характеристика диабета и оценка влияния антидиабетической терапии

Среди 116 больных РЭ с нарушением углеводного обмена было 20 пациенток (17,2%) с нарушением толерантности к глюкозе, что приблизительно соответствует распределению НТГ/СД2 больных при РМЖ и не повлияло на результаты сравнительного анализа.

Средняя продолжительность нарушения углеводного обмена у больных РЭ составила 4,0 года (0,8; 23). Основная часть пациентов имела продолжительность диабета от нескольких месяцев до 2 лет (43,4 %) (таблица 3.34). Сопоставимое распределение по длительности СД имелось и у больных РМЖ.

Медиана уровня гликемии у больных РЭ в момент поступления в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова была равна 7,0 ммоль/л (6; 8), что соответствует уровню сахара в крови больных РМЖ (7,2 ммоль/л, (6,4; 8,1)).

Корреляционный анализ не выявил связи между длительностью диабета, уровнем сахара крови, экспрессией рецепторов половых гормонов, стадией заболевания и дифференцировкой рака эндометрия (данные не представлены).

Таблица 3.34.

Распределение больных РЭ и СД по продолжительности нарушения углеводного обмена, %

Длительность СД, годы	Число больных, %
впервые выявленный диабет	22 (18,9%)
0,1-2	48 (43,4%)
3-5	20 (17,2%)
6-10	10 (8,6%)
11-20	11 (9,5%)
21-40	5 (4,3%)

С учетом принимаемых антидиабетических препаратов больные РЭ, страдающие диабетом, были подразделены на группы (таблица 3.35). Большинство больных находились на диете (42,2 %). Метформин принимали 23,3% больных от всей группы. Остальные пациентки получали другие сахароснижающие препараты и их комбинации. 18% больных с впервые выявленным диабетом, соответственно, никакого лечения не получали (рисунок 3.4). Не было выявлено отличий в частоте использования разных антидиабетических препаратов у больные РЭ и РМЖ).

Таблица 3.35.

Варианты антидиабетической терапии у больных РЭ (с СД2) vs РМЖ (с СД2)

Сахароснижающая терапия	РЭ число больных, %	РМЖ число больных, %
больные без лечения (СД впервые выявлен)	21 (18%)	39 (16,9%)
диета	49 (42,2%)	86 (37,2%)
метформин	27 (23,3%)	74 (32%)
Другие таблетированные препараты, комбинированная терапия	11 (9,5%)	15 (6,5%)
инсулин	8 (7%)	17 (7,4%)

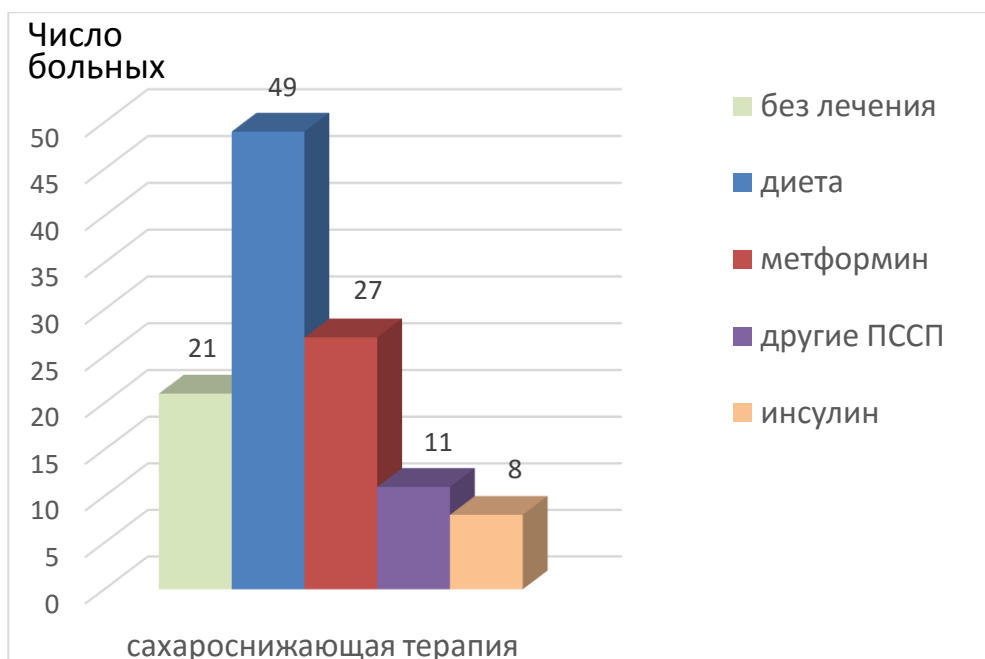


Рисунок 3.4. Распределение больных РЭ с СД по виду сахароснижающей терапии

Заслуживает внимания, что в данном исследовании не было выявлено достоверного влияния сахароснижающей терапии на степень дифференцировки РЭ, глубину инвазии миометрия, концентрацию рецепторов половых гормонов в опухолевой ткани (табл. 3.36). С другой стороны, накапливаются сведения о том, что некоторые антидиабетические средства могут оказывать определенное воздействие, по крайней мере, на пролиферацию эндометрия, о чем более подробно говорится в следующей главе.

Таблица 3.36.

Сравнение клинико-морфологических характеристик РЭ у больных диабетом, получавших различную сахароснижающую терапию

Группа больных СД	Глубина инвазии, число больных		Рецепторный фенотип опухоли, фмоль/мг белка		Степень дифференцировки, число больных	
	<1/2 миометрия	>1/2 миометрия	RE	RP	G1	G2+G3
Метформин n=27	20	7	101 (74; 101)	101 (101; 135)	11	12+4
ПССП, диета, инсулин, n=68	50	18	101 (63; 101)	101 (90; 101)	25	39+4
p	0,8 ¹		0,5	0,4	0,8	
χ^2	0,04				0,13	

1 - Уровень статистической значимости различий с поправкой Yates.

В целом, исследование применения разных вариантов антидиабетической терапии не выявило достоверного влияния на рак эндометрия. При сопоставлении с этим, у больных РМЖ, получавших метформин, по сравнению с нелечеными больными (с впервые выявленным диабетом) обнаружено положительное влияние бигуанида: у пациенток на метформине чаще встречались высокодифференцированные, гормонозависимые опухоли.

Таким образом, с помощью сравнительного анализа были выявлены различия между больными РМЖ и РЭ, страдающими СД. Если при РМЖ наличие СД по ряду признаков утяжеляет течение/характеристики заболевания, то при раке эндометрия диабет (в первую очередь, в комбинации с другими метаболическими особенностями, в частности, с высокой массой тела и постменопаузальным периодом), сочетается с более благоприятными характеристиками опухоли, что отмечалось ранее и другими авторами. Для понимания потенциальных причин и механизмов такого «опухолеспецифического» влияния диабета на рак разной локализации, были исследованы гормонально-метаболические и ассоциированные с состоянием ДНК/генома параметры, а также изучен соматический статус пациенток с привлечением индекса коморбидности Charlson.

3.3 Сравнительная оценка гормонально-метаболических параметров у больных раком молочной железы и раком эндометрия, страдающих диабетом

Изучен гормонально-метаболических статус у 56 больных РМЖ (2013-2017 гг.) и 57 пациенток с РЭ (2012-2014 гг.), страдающих диабетом. Анализ включал определение глюкозы крови, инсулина, вычисление индекса инсулинорезистентности НОМА. Также, учитывая, что углеводный обмен неразрывно связан с обменом липидов, был определен уровень β – липопротеидов.

По данным сравнительного анализа, больные раком молочной железы оказались старше больных раком тела матки ($p=0,02$), однако при выполнении корреляционного анализа связи возраста с представленными метаболическими параметрами выявлено не было. Пациенты с РЭ имели больший ИМТ ($p=0,01$) и, что вполне закономерно, выше уровень β – липопротеидов ($p=0,06$), что говорит о более выраженном нарушении липидного обмена в этой группе пациенток (таблица 3.37). По уровню глюкозы, инсулина и выраженности инсулинорезистентности вошедшие в исследование страдающие СД больные РМЖ и РЭ между собой не различались, причем, следует напомнить, что варианты антидиабетической терапии были при этих двух опухолях весьма близки, и это, соответственно, не могло быть причиной полученных результатов.

Таблица 3.37.

Сравнительная характеристика гормонально-метаболических параметров у больных РМЖ и РЭ с диабетом

Группа больных	Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	Глюкоза, ммоль/л	β – ЛП, Ед/л	Инсулин, мЕд/л	Индекс НОМА, усл.ед.
РМЖ+ СД n = 55	66,4±1,1	31,84±0,84	7,8 (6,7; 9,6)	457,3±18,8	18,2 (13,86; 28,2)	6,63 (5,09;10,2)
РЭ+СД n = 57	63,04±0,95	35±0,93	7,0 (6,4; 9,2)	508,75±20,2	18,26 (12,62;24,69)	5,86 (3,93;8,74)
p	0,02	0,01	0,17	0,06	0,3	0,09

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая зависимость стадии РМЖ и представленности рецепторов HER-2/neu от величины ИМТ (таблица 3.38). Оказалось, что чем выше ИМТ, тем более продвинута стадия РМЖ и чаще обнаруживается экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста-2. Была обнаружена обратная корреляция между уровнем глюкозы, индексом НОМА, с одной стороны, и экспрессией рецепторов прогестерона, с другой, свидетельствуя в совокупности о зависимости стадии РМЖ и его гормонозависимости от различных факторов.

Коэффициенты корреляции (r) между клинико-морфологическими особенностями РМЖ и гормонально-метаболическими параметрами у больных СД

Параметры	Стадия РМЖ	G	RE	RP	HER-2/neu
Возраст	-0,05	-0,24	0,11	0,12	-0,05
ИМТ	0,28¹	0,03	-0,15	-0,06	0,31¹
Длительность СД	0,01	-0,15	-0,23	-0,14	-0,03
Лечение СД	-0,07	0,02	-0,11	-0,08	-0,16
Глюкоза	0,03	0,02	-0,17	-0,27¹	0,11
Инсулин	0,27	0,19	-0,21	-0,24	0,00
β -ЛП	0,05	0,18	-0,08	-0,11	-0,13
НОМА	0,27	0,19	-0,25	-0,32¹	0,10

Уровень статистической значимости: ¹ p < 0,05

Переходя к сочетанию РЭ с диабетом, следует отметить, что в этом случае именно высокий уровень глюкозы (в отличие от ситуации при комбинации СД2 с РМЖ) сопряжен с развитием более продвинутой стадии заболевания (табл. 3.39).

В итоге, больные РЭ и диабетом в сравнении с больными РМЖ характеризовались более выраженным ожирением и нарушением липидного обмена. Достоверной разницы в уровне инсулина и инсулинорезистентности выявлено не было.

По данным корреляционного анализа, у больных РМЖ и СД нарушения, свойственные метаболическому синдрому (такие, как высокий ИМТ, гипергликемия и инсулинорезистентность), были связаны с неблагоприятными прогностическими характеристиками карцином - наличием рецепторов HER-2/neu и низким уровнем рецепторов прогестерона. В дополнение, высокий ИМТ коррелировал при РМЖ с более продвинутой стадией заболевания.

Напротив, у больных РЭ и диабетом не выявлена связь гормонально-обменных нарушений (за исключением уровня гликемии, табл. 3.39) с морфологическими характеристиками опухолей.

Таблица 3.39.

Коэффициенты корреляции (r) между клинико-морфологическими особенностями РЭ и гормонально-метаболическими параметрами у больных СД

Параметры	G	Стадия РЭ	RE	RP
Возраст	0,05	0,19	-0,10	-0,13
Лечение СД	-0,01	0,24	-0,09	-0,14
ИМТ	-0,21	0,00	0,07	0,19
β -ЛП	-0,09	0,12	-	-
Инсулин	-0,14	-0,19	-	-
Глюкоза	-0,06	0,26¹	-0,17	-0,07
НОМА	-0,16	-0,08	-	-
Длительность СД	-0,06	0,23	-0,03	-0,08

Уровень статистической значимости: ¹ p <0,05

3.4 Сравнительная оценка маркеров повреждения и сохранности ДНК/генома у больных раком молочной железы и эндометрия

3.4.1 Исследование уровня 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина

С целью поиска потенциальных механизмов влияния СД на опухоли разной локализации был выполнен сравнительный анализ уровня маркера повреждения ДНК - 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG) у 81 больной РМЖ (из них у 44 – с СД2) и 89 больных РЭ (37 человек с СД2).

По полученным данным (таблица 3.40), содержание 8-OHdG в сыворотке крови у страдающих диабетом больных РМЖ было выше, чем у больных РМЖ без СД2 ($p < 0,05$), что не было обнаружено при сравнении соответствующих групп больных РЭ. При этом уровень 8-OHdG в крови больных РЭ заметно уступал таковому у больных РМЖ ($p < 0,001$).

В этом разделе исследования по длительности заболевания СД2 больные РЭ ($5,94 \pm 1,50$ года) и РМЖ ($6,92 \pm 0,89$ года) существенно не различались. По уровню гликемии натощак больные РЭ и РМЖ с диабетом также были сопоставимы ($7,8 \pm 0,39$ ммоль/л vs $8,09 \pm 0,36$ ммоль/л). Следует напомнить, что средний возраст онкологических больных, страдающих диабетом, оказался выше по сравнению с женщинами без СД, а величина ИМТ была значительно больше у больных с комбинацией РЭ+СД2. При этом, проведение корреляционного анализа не установило связи между концентрацией 8-OHdG и возрастом обследованных женщин, уровнем глюкозы крови натощак. В то же время, у больных диабетом выявилась положительная связь между содержанием 8-OHdG в крови и величиной ИМТ при РМЖ и РЭ (таблица 3.41), причина чего заслуживает дальнейшего анализа.

Таблица 3.40.

Уровень 8-OHdG в сыворотке крови у больных РЭ и РМЖ, с диабетом и без него

Локализация	Группа больных	Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	8-OHdG, нг/мл	Глюкоза, ммоль/л
Рак эндометрия	с СД2 n = 37	61,97±1,30	35,00±1,24 ²	1,057±0,062 ³	7,80±0,39 ⁵
	без СД2 n = 52	58,60±1,40	30,86±0,94 ²	1,017±0,064	5,97±0,11 ⁵
Рак молочной железы	с СД2 n = 44	68,07±1,19 ¹	31,42±0,96	2,125±0,09 ^{3,4}	8,09±0,36 ⁶
	без СД2 n = 37	63,08±1,37 ¹	31,25±1,57	1,778±0,145 ⁴	5,26±0,12 ⁶

Уровень статистической значимости различий между группами:

¹ $p < 0,01$; ⁴ $p < 0,05$;
² $p < 0,01$; ⁵ $p < 0,01$;
³ $p < 0,001$; ⁶ $p < 0,01$.

Таблица 3.41.

Коэффициенты корреляции (r) содержания в крови 8-OHdG с возрастом, ИМТ и гликемией у больных РЭ и РМЖ

Группа больных	8-OHdG vs возраст	8-OHdG vs ИМТ	8-OHdG vs гликемия натощак
РМЖ + СД2	-0,03	0,29¹	0,10
РМЖ без СД2	0,05	0,26	0,17
РЭ + СД2	-0,05	0,34¹	-0,02
РЭ без СД2	0,14	0,04	0,04

Уровень статистической значимости: ¹ p < 0,05

Анализируя полученные результаты, можно предположить, что более выраженное повреждение ДНК у больных РМЖ с СД2 может способствовать менее «благоприятному» течению опухолевого процесса у данной категории больных по сравнению с РЭ. С другой стороны, такие параметры, как возраст, уровень глюкозы крови и стадия заболевания не оказывают влияние на повышение концентрации 8-OHdG в крови. Наряду с этим, заслуживают внимания особенности репарационных процессов на уровне хромосом, в частности, длина теломер в лейкоцитах крови при сравниваемых онкологических заболеваниях, анализ чего представлен в следующем разделе.

3.4.2 Исследование длины теломер лейкоцитов

Выполнен сравнительный анализ длины теломер лейкоцитов у пациенток с РМЖ и РЭ в сочетании с сахарным диабетом и без него. В данной работе статистически значимой разницы длины теломер у больных РМЖ с СД и без диабета (p=0,4), а также между аналогичными группами больных РЭ (p=0,26)

выявлено не было (таблица 3.42). Также, не обнаружено различий в значении этого параметра между больными РМЖ и РЭ, страдающих диабетом ($p=0,37$).

Таблица 3.42.

Длина теломер лейкоцитов у больных РЭ и РМЖ (с СД и без СД)

Диагноз	Группа больных	Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	Длина теломер, Т	Гликемия, ммоль/л
Рак эндометрия	с СД2 n = 55	63±0,99	34,7±0,98	0 (Ме=0,77) 7	7,79±0,3
	без СД2 n = 54	58,7±1,4	31±0,95	0,86±0,05³ (Ме=0,7)	-
Рак молочной железы	с СД2 n = 43	68±1,2	31,5±0,97	(Ме=0,61)	8,3±0,33
	без СД2 n = 70	59±1,3	30,25±1,5	0,68±0,03² (Ме=0,63)	-

Уровень статистической значимости различий между группами:

¹ $p = 0,3$; ² $p = 0,4$; ³ $p = 0,26$.

Несмотря на то, что при этом средний возраст и величина ИМТ онкологических больных, страдающих диабетом, оказались выше по сравнению с женщинами без СД, корреляционный анализ не выявил связи длины теломер с возрастом больных, гликемией и со степенью дифференцировки опухоли и стадией заболевания, а тенденция к меньшей длине теломер у имеющих большую массу тела больных РЭ, страдающих СД2 (табл. 3.42), не была статистически значимой. В совокупности, это свидетельствует о том, что степень системного повреждения ДНК (оценивавшаяся по концентрации 8-OHdG) оказывается в данном случае более важным маркером связи с опухолевым процессом, чем определение такой характеристики целостности генома/хромосомного аппарата, как длина теломер.

3.5 Сравнительная оценка индекса коморбидности Чарльсон

Было выполнено сравнение частоты встречаемости сопутствующей соматической патологии у больных РМЖ и РЭ (как с СД, так и без диабета) и определен индекс коморбидности Charlson (Чарльсон). При этом, группы больных раком молочной железы и эндометрия были сопоставимы по возрасту.

По полученным данным (таблица 3.43), индекс Charlson оказался больше у больных диабетом по сравнению с пациентками, не страдающими диабетом. При этом определен более высокий индекс коморбидности у больных раком молочной железы с СД2, чем у больных раком эндометрия с диабетом ($10,1 \pm 0,4$ vs $8,1 \pm 0,22$; $p=0,00$).

Таблица 3.43.

Индекс коморбидности Чарльсон
(сравнение больных РМЖ и РЭ, страдающих и не страдающих диабетом)

локализация		число больных	возраст, годы	индекс Charlson
РМЖ	РМЖ+СД	39	$61,94 \pm 0,87^{1,3}$	$10,1 \pm 0,4^{5,6}$
	РМЖ-СД	67	$58,97 \pm 1,5^1$	$6,2 \pm 0,27^5$
РЭ	РЭ+СД	54	$60,56 \pm 0,99^{2,3}$	$8,1 \pm 0,22^{4,6}$
	РЭ-СД	52	$58,48 \pm 1,35^2$	$5,7 \pm 0,25^4$

Уровень статистической значимости различий между группами:

Сравнение возраста: $^1p=0,15$ Сравнение индекса Charlson: $^4p=0,00$
 $^2p=0,21$ $^5p=0,00$
 $^3p=0,26$ $^6p=0,00$

Для понимания причин различий величины этого показателя у больных РМЖ и РЭ был выполнен сравнительный анализ частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у этих пациентов, который выявил следующие особенности (таблица

3.44). По данным исследования, у больных раком молочной железы и диабетом чаще, чем у больных РЭ, встречается ишемическая болезнь сердца ($p=0,0002$). По заболеваемости гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью больные были сопоставимы. В то же время, у больных раком тела матки в 94% случаев не было выявлено отдаленных метастазов, тогда как у пациенток с РМЖ этот показатель составил лишь 58% ($p=0,0001$).

Таблица 3.44.

Встречаемость сопутствующей патологии у больных РМЖ и РЭ, страдающих диабетом

Сопутствующее заболевание	РМЖ n=39	РЭ n=54
ХСН	23 (59%)	35 (64%)
ИБС	24 (61%)¹	12 (22%)¹
Бронхиальная астма	1 (2,5%)	9 (16%)
ГБ	33 (86%)	51 (94%)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	5 (11,6%)	3 (5%)
ЖКБ	12 (22%)	17 (40%)
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м ²)	16 (37,2%)	15 (27%)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	27 (62,8%)	43 (79%)
Злокачественные опухоли без метастазов	23 (58%)²	51 (94%)²
Злокачественные опухоли с метастазами	16 (42%)	3 (6%)

Уровень статистической значимости различий между группами:

¹ $p = 0,0002$;

² $p = 0,0001$.

В результате, различия между больными РМЖ и РЭ, страдающими СД, выявлены и при анализе сопутствующей патологии. Соматический статус женщин с раком молочной железы и диабетом оказался менее благоприятным, чем у пациенток с РЭ, что сочеталось с большим распространением процесса в случае РМЖ.

Резюмируя данные, представленные в главе 3 («Собственные результаты»), можно заключить, что проведенное исследование показало, что сахарный диабет является заболеванием, которое оказывает значительное влияние на клинко-морфологические параметры опухолевого процесса при раке эндометрия и молочной железы, причем, выявленные особенности характеризуются зависимостью от локализации новообразования. В таблице 3.45 суммированы основные результаты сравнительного анализа различных параметров, характеризующих особенности РМЖ и РЭ у больных диабетом.

Таблица 3.45.

Влияние сахарного диабета 2 типа на характерные черты РМЖ и РЭ

Параметры для сравнения	Рак эндометрия	Рак молочной железы
ИМТ и возраст больных	Больные диабетом старше и имеют больший ИМТ	
Клинко-морфологические особенности опухолевой ткани	У больных с СД преобладают эндометриоидные карциномы. Достоверных различий в дифференцировке и глубине поражения миометрия (при сравнении в целом групп с СД/без СД) не выявлено	У больных с СД: больше размер опухоли, чаще встречается ПА стадия заболевания, реже выявляются высокодифференцированные (G1) опухоли
Влияние ИМТ ≥ 30 кг/м² и менопаузального периода	У больных с СД более часты аденокарциномы с высокой степенью дифференцировки(G1), большей концентрацией рецепторов половых гормонов, меньшей глубиной инвазии	Дополнительно особенностей не выявлено

Параметры для сравнения	Рак эндометрия	Рак молочной железы
Влияние диабета на содержание рецепторов в опухоли	У больных с СД в целом преобладают гормоно-зависимые эндометриоидные карциномы	Не обнаружено разницы в концентрации рецепторов половых гормонов (\pm СД); у больных СД меньше частота Her2-позитивных (3+) опухолей
Влияние варианта сахароснижающей терапии	Не выявлено	Положительное влияние метформина: у больных, получавших метформин, больше частота высококодифференцированных опухолей G1 и выше концентрация рецепторов RE и RP в опухоли
Гормонально-метаболические характеристики	Выраженное нарушение липидного обмена; При корреляционном анализе негативного влияния ИМТ и инсулинорезистентности на морфологические характеристики опухолей выявлено не было	У больных СД высокий ИМТ, гипергликемия и инсулинорезистентность коррелировали с неблагоприятными прогностическими характеристиками аденокарцином (продвинутая стадия заболевания, наличие рецепторов HER-2/neu и низкий уровень RP)
8-OHdG	У больных РМЖ с диабетом уровень 8-OHdG крови значительно выше, чем у больных РЭ (с СД).	
Длина теломер лейкоцитов	Статистически значимой разницы длины теломер у больных РМЖ и РЭ с диабетом выявлено не было;	
Индекс коморбидности Чарльсон	Соматический статус женщин с РМЖ и диабетом оказался более отягощенным, чем у пациенток с РЭ	

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в Российской Федерации, как и во многих странах мира, значительное внимание уделяется изучению факторов риска возникновения и патогенеза СД, разработке мер по эффективной профилактике и лечению. Однако, это не снижает темпов роста заболеваемости диабетом [2, 23, 141]. Многочисленные исследования подтвердили повышенную распространенность онкологических заболеваний у пациентов, страдающих СД2 [118, 126, 195, 197]. Весьма часто нарушение углеводного обмена встречается у больных раком эндометрия и раком молочной железы [195]. Важно отметить, что сахарный диабет 2 типа влияет и на особенности опухолей молочной железы и эндометрия. В настоящее время имеются варьирующие данные о влиянии диабета на РЭ и РМЖ и на особенности заболевающих этими опухолями женщин [13, 120, 130, 152, 156, 176, 194]. В связи с вышесказанным, в нашей работе было высказано предположение, что, несмотря на в определенном смысле похожие этиологические факторы и патогенетические механизмы развития рака молочной железы и тела матки, СД2 оказывает на эти заболевания тканеспецифическое или «опухолеспецифическое» влияние. Возникает много вопросов о причинах такого явления, что побуждает к поиску ответов.

Проведенные исследования показали, что средний возраст больных диабетом, как при РМЖ, так и при РЭ, оказался достоверно старше по сравнению с больными без диабета (64,00 года vs 57,12 лет и 62,00 года vs 58,7 лет соответственно). Это объясняется возрастными особенностями заболеваемости диабетом 2 типа. Согласно данным отечественной статистики, в популяции женщин РФ наибольшая заболеваемость СД2 приходится на возраст 64–69 лет [2]. Похожие результаты были получены и в многочисленных исследованиях, посвященных проблеме «СД2 и рак»; в таких работах больные РМЖ и РЭ с диабетом, как правило, старше, чем онкологические больные без СД2 [73, 94, 135, 154, 222].

По данным исследований, существенного внимания заслуживает повышенная масса тела как фактор риска развития многочисленных заболеваний. По данным ВОЗ, в настоящее время увеличивается доля населения, страдающая ожирением [21, 43]. Проведенный нами сравнительный анализ антропометрических данных показал, что ИМТ больных диабетом значительно выше, чем у больных без СД2: у женщин с РМЖ - $31,23 \text{ кг/м}^2$ vs $27,8 \text{ кг/м}^2$, у больных раком тела матки - $35,4 \text{ кг/м}^2$ vs $29,8 \text{ кг/м}^2$. Это соответствует общепопуляционным данным – сахарный диабет 2 типа в большинстве случаев сочетается с ожирением [2, 26]. В то же время, при сравнении больных РМЖ и РЭ с диабетом обнаружено, что женщины с РЭ имеют больший индекс массы тела ($35,4 \text{ кг/м}^2$ vs $31,23 \text{ кг/м}^2$), что отразилось, в том числе, на состоянии липидного обмена этих больных.

Проведенное нами исследование о влияния диабета на стадию заболевания по классификации TNM позволило выявить ряд особенностей. У больных РМЖ без диабета чаще наблюдалась I стадия процесса (31,9%), в то время как у больных с СД2 чаще выявлялась II A стадия (36,8%) и отмечена тенденция к более частой встречаемости II A стадии у больных диабетом по сравнению с больными без СД ($p=0,08$). Кроме того, у больных с СД2 размер опухоли был достоверно больше, чем у больных без диабета: 20 мм vs 18 мм, ($p=0,01$). Похожие данные были получены другими исследователями. I. Wolf et al. в своей работе, выполненной в 2006 г. показали, что стадия и размер опухоли РМЖ больше у пациентов с диабетом, и различия сохранялись даже после поправки на ИМТ [222]. В то же время, нами не было выявлено дополнительно влияния ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) и менопаузального статуса на клиничко-морфологические параметры опухолей молочной железы.

В работе D. He et al., проводивших исследования в период с 2002 по 2011 г., было показано, что больные РМЖ в сочетании с СД2 чаще имели более продвинутую стадию заболевания и частое поражение лимфатических узлов [135], однако, следует отметить, что в нашем исследовании не было получено статистически значимых различий в частоте поражения регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ с диабетом и без диабета.

В то же время, полученные результаты демонстрируют тенденцию к более редкой частоте развития высокодифференцированных аденокарцином (G1) молочной железы на фоне СД2 ($p=0,09$). В исследовании Z. Li et al. (2011) у больных РМЖ и диабетом также была отмечена более низкая степень дифференцировки опухоли, чем в группе больных без СД, что могло повлиять на безрецидивную выживаемость [152].

Как уже обсуждалось в 1-ой главе, представленность рецепторов эстрогенов, прогестерона и рецептора фактора роста 2 типа в аденокарциномах молочной железы имеет прогностическое и предиктивное значение. Высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов является благоприятным маркером [49, 77]. По данным I. Wolf et al., у больных диабетом чаще встречается гормоно-независимый рак молочной железы [222]. Н. К. Bronsveld et al. в своем исследовании (2017) также показали, что женщины в пременопаузе с диабетом имеют тенденцию к развитию трижды-негативных опухолей РМЖ, которые обычно связаны с плохим прогнозом [82]. В проведенной в 2005 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова работе по изучению рецепторного статуса у больных РМЖ в сочетании с СД не было обнаружено влияния диабета на наличие рецепторов половых гормонов в опухоли [12]. В нашем диссертационном исследовании не обнаружено разницы в частоте гормонозависимых опухолей и концентрации рецепторов половых гормонов (RE и RP) в опухоли у больных РМЖ, страдающих и не страдающих диабетом. С другой стороны, у женщин с комбинацией РМЖ и СД была выявлена тенденция к более низкой экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста HER2/neu ($p=0,06$), свидетельствуя о том, что во всяком случае наличие диабета, скорее всего, «не обогащает» рецепторный фенотип РМЖ как в стероидном, так и нестероидном направлении.

Сравнивая вышеописанные характеристики опухолевого процесса РМЖ на фоне сахарного диабета с полученными данными при РЭ, можно выявить ряд отличий. У больных раком тела матки, с диабетом и без СД2, по стадии опухолевого процесса, поражению регионарных лимфатических узлов в момент установления диагноза не обнаружено статистически значимых различий на эти

группы в целом. По данным нашей работы, у больных РЭ преобладали опухоли I B стадии, ограниченные телом матки (T1), независимо от наличия СД. В то же время, при изучении рецепторного фенотипа аденокарцином эндометрия у больных диабетом была обнаружена тенденция к более высокому содержанию RE ($p=0,06$) и RP ($p=0,07$).

Однако, при сравнении двух групп больных РЭ (с СД и без него) с ИМТ ≥ 30 кг/м² было выявлено, что у пациенток с ожирением в сочетании с СД2 достоверно преобладает рак с глубиной инвазии менее половины миометрия ($p=0,008$), реже встречаются опухоли с низкой (G3) степенью дифференцировки ($p=0,03$), преобладают аденокарциномы с большей концентрацией рецепторов половых гормонов, чего не наблюдалось при сравнении больных с СД с ИМТ <30 кг/м². В частности, концентрация рецепторов эстрогенов у больных СД с ожирением составила 101 фмоль/мг белка vs 78 фмоль/мг белка у женщин без ожирения ($p=0,02$). Действительно, по целому ряду исследований получены данные, подтверждающие важную роль массы тела для больных раком тела матки [13, 130]. I-ый тип рака эндометрия развивается на фоне эндокринно-обменных нарушений и характеризуется более выраженной дифференцировкой, меньшей степенью инвазии, редким метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов [14]. Похожие данные были получены в исследованиях А.Т. Волковой [19], которая отмечала, что 5-летние результаты лечения РЭ I-го патогенетического варианта более благоприятные. С. Gründker et al., проводившие исследования в 2008 г., также выделяли 2 патогенетических типа рака эндометрия на основе клинико-морфологических и молекулярных характеристик опухолей, при этом I тип был представлен эндометриоидными аденокарциномами, сочетался с гормональными нарушениями и имел хороший прогноз [130].

Тем не менее, для сравнения отметим, что в исследованиях E. Steiner et al. (2001 г.), было выявлено, что пациенты с диабетом и РЭ имели более глубокую инфильтрацию миометрия и более частое метастатическое поражение лимфатических узлов по сравнению с больными без диабета [203]. Так же, V.W. Setiawan et al. в своих исследованиях, выполненных в 2013 г., показали, что

сахарный диабет характерен как для I, так и для II типов рака эндометрия [194]. А в публикации С.С. Billingsley et al. в 2016 г. показано, что ожирение не всегда способствует развитию благоприятных вариантов РЭ [76]. К тому же, современная наука все больше внимания уделяет генетическим нарушениям в опухолях, что явилось основой для формирования новой концепции о четырех молекулярно-биологических подтипах рака тела матки [206]. В целом, следует отметить, что взгляды исследователей в настоящее время на патогенетические типы РЭ пока под обсуждаемым углом зрения остаются противоречивыми.

Многочисленные работы обращают внимание на тот факт, что по отношению к проблеме «диабет и рак» важное значение имеет вид используемого антидиабетического средства. Количество таких препаратов и групп в последнее время заметно возросло. По ряду публикаций наибольшими онкопротективными свойствами в настоящее время обладает метформин [7, 67, 114, 128].

Целый ряд работ подтверждает положительный эффект метформина не только в отношении снижения частоты возникновения РМЖ и РЭ, но и в плане возможного влияния на клинико-морфологические характеристики опухолей этих локализаций и прогноз. Полученные нами результаты демонстрируют, что у больных РМЖ, получавших метформин, по сравнению с больными без лечения (с впервые выявленным диабетом) обнаружена более высокая концентрация рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевой ткани ($p=0,05$ и $p=0,086$ соответственно). Так же, по сравнению с пациентками на другой антидиабетической терапии у больных, принимающих бигуанид, достоверно чаще встречались более высокодифференцированные опухоли G1 ($p=0,0042$). В чем-то сходные результаты были получены в исследовании Л.М. Берштейна с соавт. [10]. У 90 больных РМЖ и диабетом женщин, получивших хирургическое лечение в период 2006-2009 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, было исследовано, в частности, содержание рецепторов стероидных гормонов в опухоли. Выяснилось, что у больных на фоне приема метформина выше частота RP+ опухолей. В свою очередь, G. Nou et al. (2013 г.) показали, что в подгруппе больных РМЖ с СД2,

получавшей метформин, реже определялась экспрессия Her2/neu по сравнению с подгруппой, получавшей другую антидиабетическую терапию [138].

В то же время, у больных РЭ в нашем исследовании не было выявлено достоверного влияния сахароснижающей терапии на клинико-морфологические параметры опухолей, хотя накапливаются сведения о том, что метформин может оказывать благоприятное влияние, по крайней мере, на пролиферацию эндометрия [7, 234], что нуждается в дальнейшем анализе. Так, получены экспериментальные данные о снижении экспрессии рецепторов эстрогенов в аденокарциномах тела матки под воздействием бигуанида [100, 233], тогда как Y. Xie et al. (2011 г.) в работе *in vitro* на клеточных линиях рака эндометрия выявили, что метформин может стимулировать экспрессию рецепторов прогестерона. Применение метформина у больных РЭ может усиливать противоопухолевое действие медроксипрогестерона ацетата [225], что может быть дополнительно использовано у женщин репродуктивного возраста с предраком и начальным раком эндометрия, у которых самостоятельная гормонотерапия является альтернативой хирургическому лечению [41].

В целом, проведенный нами сравнительный анализ клинико-морфологических параметров опухолей РМЖ и РЭ у больных, страдающих СД, показал, что при РМЖ наличие СД по ряду признаков утяжеляет характеристики заболевания. Это подтверждается и данными других исследователей [82, 152, 222]. В то же время, мы показали, что рак тела матки в комбинации с диабетом и другими метаболическими нарушениями (в частности, на фоне ожирения) сочетается с более благоприятными характеристиками опухоли. Для объяснения этого явления в нашей работе у онкологических больных, страдающих диабетом, были исследованы некоторые гормональные и геном-ассоциированные параметры.

Метаболическим нарушениям у больных диабетом посвящено много работ, были обнаружены сдвиги липидного обмена, проявления инсулинорезистентности и относительной гиперэстрогении [2, 23, 131]. Это способствует развитию гормонозависимых опухолей женской репродуктивной системы и рецидивам после лечения [15]. Установлено, что с увеличением ИМТ нарастает и частота

встречаемости гормонально-обменных нарушений [27], увеличивается уровень триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови [162, 193].

Проведенный нами анализ некоторых метаболических параметров больных РЭ и РМЖ с диабетом показал, что пациенты с РЭ имели тенденцию к более высокому уровню β – липопротеидов ($p=0,06$). Среднее содержание β – ЛП в сыворотке крови у женщин с РЭ составило $508,75 \pm 20,2$ Ед/л, с РМЖ - $457,3 \pm 18,8$ Ед/л, что говорит о более выраженном нарушении липидного обмена у больных раком тела матки. Следует отметить, что пациенты с РЭ имели больший ИМТ, чем больные РМЖ ($p=0,01$). В то же время, по уровню глюкозы, инсулина и выраженности инсулинорезистентности группы больных не отличались. У больных РМЖ с диабетом ИМТ, гипергликемия и инсулинорезистентность коррелировали с неблагоприятными прогностическими характеристиками карцином - наличием рецепторов HER-2/neu, низкой концентрацией прогестероновых рецепторов в опухоли, более продвинутой стадией заболевания. Напротив, у больных РЭ и диабетом не было выявлено связи гормонально-обменных нарушений с неблагоприятными морфологическими характеристиками опухолей, что, с другой стороны, характерно для II патогенетического типа РЭ. Похожие результаты были получены Я.В. Бохманом, С. Gründker et al. и другими авторами [13, 130].

В современных публикациях все большее внимание уделяется степени «сохранности» ДНК при различных заболеваниях. По имеющейся литературе, как при СД2, так и при некоторых онкологических заболеваниях даже на системном уровне выявляются признаки повреждения ДНК [112, 200]. 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG) является преобладающей формой свободнорадикального/окислительного повреждения генетического материала [201]. Применительно к комбинации диабета с онкологическими заболеваниями (РМЖ и РЭ) этот параметр практически не изучался.

По полученным нами данным, концентрация 8-OHdG в сыворотке крови у страдающих диабетом больных РМЖ было большей, чем у больных РМЖ без диабета: $2,125 \pm 0,09$ нг/мл vs $1,778 \pm 0,145$ нг/мл ($p < 0,05$). Этого не наблюдалось при

сравнении больных РЭ, страдающих и не страдающих диабетом ($1,057 \pm 0,062$ vs $1,017 \pm 0,064$). Важным является и тот факт, что уровень 8-OHdG в крови больных РМЖ значительно превышает таковой у больных РЭ: $2,125 \pm 0,09$ нг/мл vs $1,057 \pm 0,062$ нг/мл ($p < 0,001$). Полученные нами результаты демонстрируют, что менее «благоприятное» течение опухолевого процесса у больных РМЖ, страдающих диабетом 2 типа, по сравнению с РЭ, может быть обусловлено, в том числе, системным повреждением ДНК.

С конца 1980-х гг. в качестве антиоксиданта применяют N-ацетилцистеин, оказывающий как прямое антиоксидантное действие, обусловленное наличием свободной тиоловой группы, так и не прямое — за счёт того, что он является предшественником глутатиона [51]. Эти свойства могут быть использованы для предотвращения оксидативного повреждения ДНК при разных патологиях [151]. С другой стороны, в качестве примера отметим, что есть исследования, в которых отмечается защитное действие других соединений, например, салидрозида, который может быть потенциальной заменой N-ацетилцистеина [227].

В то же время, заслуживают внимание особенности репарации ДНК и состояния хромосомального аппарата при опухолевых процессах. К настоящему времени имеется большое число публикаций, указывающих на связь укорочения длины теломер — концевых участков хромосом с развитием сахарного диабета, онкологических заболеваний и целого ряда проявлений соматической патологии [16, 98, 188]. В крупном мета-анализе, выполненном J. Wang et al., показано, что диабет способствует значительному укорочению теломер хромосом, ускоряет клеточный апоптоз, при этом дополнительное влияние оказывают тип СД, наличие ожирения, возраст и пол больного [213]. Многочисленные исследования характера изменений длины теломер у больных РМЖ продемонстрировали, что более короткие теломерные участки хромосом в клетках периферической крови ассоциировались с более высоким риском заболеваемости раком молочной железы [111, 235]. Публикаций, посвященных изучению степени сохранности концевых участков хромосом у больных РЭ, гораздо меньше по сравнению с РМЖ. По имеющимся данным, большинство случаев РЭ так же сопряжено с укорочением

теломер [134, 163], хотя, например, в исследовании J. Prescott et al. не было выявлено связи относительной длины теломер с риском развития рака эндометрия [183]. Проведенное нами исследование не выявило статистически значимой разницы длины теломер у больных с СД и без диабета в группах РМЖ ($p=0,4$) и РЭ ($p=0,26$). Не было обнаружено и различий в значении этого параметра между больными РМЖ и РЭ, страдающими диабетом ($p=0,37$). Возможно, это могло быть связано с небольшой длительностью СД2, так как у немалой части больных РМЖ и РЭ нарушение углеводного обмена длилось не более 2 лет.

Как уже отмечалось, сахарный диабет не только влияет на риск развития и особенности опухолей РМЖ и РЭ, но и является важным компонентом коморбидности [3, 18, 26]. Самыми опасными последствиями диабета являются его сосудистые осложнения [65, 66].

В нашей работе мы определяли коморбидность с помощью индекса Charlson, который в настоящее время является наиболее часто используемым [90]. По полученным результатам, индекс Charlson оказался больше у больных диабетом по сравнению с пациентками без СД2 ($10,1\pm 0,4$ vs $6,2\pm 0,27$ в группе РМЖ и $8,1\pm 0,22$ vs $5,7\pm 0,25$ в группе РЭ). В целом, это соответствует известным к настоящему времени фактам. В работах А.С. Аметова и соавт. продемонстрировано, что частота ИБС выше в 2-4 раза среди пациентов с СД 2, артериальной гипертензии – в 3 раза, ОИМ – в 4-7 раз выше, чем в популяции [3].

По результатам нашего исследования, у больных раком молочной железы с СД2 индекс коморбидности оказался выше, чем у больных раком эндометрия с диабетом ($10,1\pm 0,4$ vs $8,1\pm 0,22$; $p=0,00$). Для выяснения причин таких, кажущихся, на первый взгляд, неожиданных результатов, был выполнен сравнительный анализ частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у онкологических больных двух групп с диабетом. Оказалось, что у женщин с РМЖ и СД чаще, чем у больных РЭ, встречается ишемическая болезнь сердца (61% vs 22% , $p=0,0002$). По заболеваемости гипертонической болезнью (ГБ) и ХСН больные были сопоставимы. В то же время, у больных раком тела матки в 94% случаев не было выявлено отдаленных метастазов, тогда как у пациенток с РМЖ этот показатель

составил лишь 58% ($p=0,0001$), что связано с особенностями течения данных онкологических заболеваний. Специфике сочетания заболеваемости гормонозависимыми опухолями с некоторыми основными неинфекционными заболеваниями посвящено не так много исследований, хотя ИБС составляет серьезную клиническую проблему для данной категории больных [1]. Также, не удалось установить прямой связи между заболеваемостью атеросклерозом и гормонозависимыми опухолями [107]. С другой стороны, в отношении рака эндометрия продемонстрировано значение ГБ как фактора повышенного онкологического риска [14, 124]. Несомненно, терапия сопутствующей патологии у больных РЭ и РМЖ после противоопухолевого лечения, коррекция массы тела, профилактика малоподвижного образа жизни являются не менее важной задачей для увеличения общей выживаемости, чем оптимизация специфической терапии этих новообразований [170].

Таким образом, проведенное исследование показало, что сахарный диабет является патологией, которая способна изменять клинико-морфологические характеристики опухолевого процесса при раке эндометрия и раке молочной железы. При этом проявляется опухолеспецифическое влияние сахарного диабета 2 типа на рак разной локализации, что проявляется, в частности, нетождественным воздействием нарушений углеводного обмена на окислительное повреждение ДНК. Важное значение при этом имеют вид использовавшейся антидиабетической (сахароснижающей) терапии, а также различия, выявившиеся в реакции на нее.

Можно надеяться, что снижение массы тела, эффективное лечение сахарного диабета и гипертонической болезни, контроль липидного профиля в совокупности с противоопухолевым лечением помогут снизить риск развития множественных злокачественных новообразований и рецидива, а также повлиять на общую выживаемость. Гормонально-метаболическая реабилитация (изменение стиля жизни в сочетании с рациональной фармакотерапией) онкологических пациентов с метаболическим синдромом и явным СД2 – один из потенциальных путей улучшения качества жизни этих больных.

ВЫВОДЫ

1. Сахарный диабет является не только фактором риска развития РЭ и РМЖ, но и модификатором течения проанализированной онкопатологии, демонстрируя при этом черты опухолеспецифичности.
2. У больных РМЖ наличие диабета по сравнению с пациентами без СД утяжеляет течение/характеристики заболевания, что проявляется в бóльшем размере опухоли ($p=0,01$), тенденции к более частой встречаемости II А стадии ($p=0,08$) и более редком выявлении высокодифференцированных (G1) аденокарцином ($p=0,09$).
3. У больных РЭ и диабетом (*не самостоятельно, а в комбинации с ожирением*) выявлены более благоприятные характеристики опухоли: преобладают эндометриоидные аденокарциномы ($p=0,044$) с высокой степенью дифференцировки G1 ($p=0,03$), с глубиной инвазии менее половины миометрия ($p=0,008$) и с бóльшей концентрацией рецепторов половых гормонов RE и RP ($p=0,06$ и $0,07$ соответственно).
4. Концентрация маркера свободнорадикального/окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в крови оказалась значительно выше у больных РМЖ с диабетом, чем у аналогичных больных РЭ ($p < 0,001$). Это может являться одним из факторов менее благоприятного течения опухолевого процесса у больных РМЖ и диабетом 2 типа.
5. При проведении корреляционного анализа у больных РМЖ и диабетом выявлена положительная связь гормонально-метаболических нарушений (высокий ИМТ, гипергликемия и инсулинорезистентность) с неблагоприятными прогностическими характеристиками карцином молочной железы (ИМТ vs стадия, $r=0,28$; ИМТ vs HER-2/neu, $r=0,31$; глюкоза vs RP, $r= -0,27$; НОМА vs RP, $r= -0,31$), $p < 0,05$.

Напротив, у больных РЭ с СД2 негативного влияния метаболических параметров на морфологические характеристики опухолей выявлено не было (за исключением гипергликемии; глюкоза vs стадия, $r=0,26$; $p < 0,05$).

6. Индекс коморбидности Чарльсон у больных РМЖ и РЭ, страдающих диабетом, выше, чем у женщин без СД2 ($10,1 \pm 0,4$ vs $6,2 \pm 0,27$ и $8,4 \pm 0,23$ vs $6,3 \pm 0,18$ соответственно).

С другой стороны, индекс Чарльсон у больных диабетом и РМЖ оказался выше, чем у женщин с РЭ и диабетом ($p=0,00$).

7. Лечение метформином у больных РМЖ сочеталось с более частым обнаружением высокодифференцированных G1 ($p=0,0042$) и гормонально-позитивных образований (RE+ и RP+, $p=0,05$ и $0,086$ соответственно) по сравнению с другими вариантами антидиабетической терапии. Этого не наблюдалось у больных РЭ и диабетом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании полученных результатов, выявивших негативное влияние СД2 на клинико-морфологические параметры аденокарцином молочной железы, рекомендовано учитывать наличие диабета для формирования групп повышенного риска неблагоприятного прогноза. Рекомендуется проводить эффективную коррекцию обменных нарушений у этой категории больных, что, как есть основания ожидать, сможет позволить улучшить течение опухолевого процесса.
2. Несмотря на более «благоприятные» гистологические параметры РЭ у больных, страдающих диабетом (в особенности, в сочетании с ожирением), по сравнению с больными без СД, необходима ранняя коррекция метаболических нарушений и у этих женщин для профилактики сосудистых осложнений и с целью повышения общей выживаемости.
3. У больных РЭ и, в особенности, РМЖ, страдающих диабетом, определение уровня 8-OHdG крови может использоваться в качестве маркера степени системного повреждения ДНК, сопряженного (в случае РМЖ) с признаками менее благоприятного течения опухолевого процесса.
4. В соответствии со сказанным в пп. 1-2, рекомендуется проведение организационно-просветительской работы по формированию мотивации упомянутых групп женщин к здоровому образу жизни, которая может быть дополнена рациональной фармакотерапией.
5. Полученные в исследовании данные позволяют рекомендовать метформин в качестве антидиабетического препарата первой линии у онкологических больных (в первую очередь, при сочетании диабета с РМЖ). Для обеспечения рационального контроля и коррекции состояния углеводного обмена больные РМЖ и РЭ с диабетом должны регулярно наблюдаться не только в учреждениях онкологического профиля, но и эндокринологической службой.

Референсные значения исследуемых показателей в сыворотке крови в лабораториях «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ

Показатель	Единицы измерения	Референсный диапазон
Глюкоза	ммоль/л	3,6-6,0
β-липопротеиды	Ед/л	200-350
ИМТ	Кг/м ²	18,5-24,9 – норма 25-29 – избыточная масса тела 30,0-34,9 – ожирение I степени 35,0-39,9 – ожирение II степени ≥40 – ожирение III степени (морбидное)
Индекс НОМА-IR	Глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5	0-2,7
Инсулин	мЕд/л	3,0-25,0
Холестерин	ммоль/л	3,6-6,5
8-OHdG	нг/мл	0,1 – 0,3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурин, Р.С. О проблеме диагностики и лечения ишемической болезни сердца у онкологических больных / Р.С. Акчурин, М.И. Давыдов // Рос. мед. вестн. – 1999. – Т.4 (3). – С. 66-68.
2. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – 2-е изд., перераб. и доп. / А.С. Аметов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1032 с.
3. Аметов, А.С. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, И.О. Курочкин, А.А. Зубков // Русский медицинский журнал. – 2014. – №13. – С. 954-959.
4. Балтрукова, А.Н. Сравнительный динамический анализ особенностей опухолевого процесса и гормонально-метаболического статуса больных при раке эндометрия: дис. ... канд. мед. наук: / Балтрукова Александра Николаевна. - СПб, 2017. – 161 с.
5. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком / А. Банержи // Пер с англ. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2014. – 287 с.
6. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак / Е.В. Бахидзе. – СПб.: Издательство «ДИЛЯ», 2004. – 288 с.
7. Берштейн, Л.М. Бигуаниды: экспансия в практическую онкологию (прошлое и настоящее) / Л.М. Берштейн. – СПб.: Эскулап, 2010. – 144 с.
8. Берштейн, Л.М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки: дис. ... канд. мед. наук: / Берштейн Лев Михайлович. - Л., 1967. – 260 с.
9. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы / Л.М. Берштейн. - СПб.: Наука, 2004. - 343 с.
10. Берштейн, Л.М. Влияние предшествующей терапии сахарного диабета на рецепторный фенотип рака молочной железы: сравнение метформина и препаратов сульфонилмочевины / Л.М. Берштейн, М.П. Бояркина, Е.А. Туркевич и др. // Вопросы онкологии. – 2010. – Т.56. - № 3. – С. 312-316.

11. Берштейн, Л.М. Популяционный анализ сочетания рака и сахарного диабета: частота и особенности / Л.М. Берштейн, В.М. Мерабишвили, И.А. Карпова и др. // Вопросы онкологии. – 2007. – Т.53. – С. 285-290.
12. Берштейн, Л.М. Рецепторный статус опухолей у курящих и страдающих сахарным диабетом больных раком молочной железы / Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина, И.Г. Коваленко и др. // Вопросы онкологии. – 2005. – Т.51. – С. 187-191.
13. Бохман, Я.В. Рак тела матки / Я.В. Бохман. – Кишнев: Штиинца, 1972. – 220 с.
14. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
15. Бочкарева, Н.В. Нужна ли метаболическая реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? / Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т.41. - №5. – С. 71-74.
16. Браилова, Н. В. Длина теломер, активность теломеразы и механизмы их изменения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Н.В. Браилова, Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева и др. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т.62. - № 1. – С. 16-24.
17. Бунак, В. В. Антропометрия / В. В. Бунак. — М.: Учпедгиз, 1941. - 367 с.
18. Власова, Е.Д. Коморбидные состояния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа эндокринного отделения МБУЗ ГКБ №9 / Е.Д. Власова, К.В. Добрынина, К.В. Платонова, И. Ю. Пономарева // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. - 2017. - Т. 2. - №3 (18). - С. 66-71.
19. Волкова, А.Т. Клинико-морфологические критерии прогноза рака тела матки и их комплексная оценка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Волкова Алина Терентьевна. - Л., 1975. - 25 с.

20. Гранов, А.М. Практическая онкогинекология: руководство для врачей / Под ред. А.М. Гранова, В.Л. Винокурова. – СПб.: Фолиант, 2012. – 319 с.
21. Дедов, И.И. Морбидное ожирение / И.И. Дедов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 608 с.
22. Дедов, И.И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова и др. // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. - № 1. – С. 53-70.
23. Дедов, И.И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с.
24. Дедов, И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова и др. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. - №3. – С. 144-159.
25. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т.20. - №1. – С. 13-41.
26. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ, 2017. – 112 с.
27. Дильман, В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. - Л.: Медицина, 1987. - 287с.
28. Дильман, В.М. О коррекции обменных нарушений у онкологических больных. Эффект бигуанидов (фенформина и адебита), микросклерона и дифенина / В.М. Дильман, Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина и др. // Вопросы онкологии. – 1975. – Т.21. - №11. – С. 33-39.

- 29.Зверева, М.Э. Теломераза: структура, функции и пути регуляции активности / М.Э. Зверева, Д.М. Щербакова, О.А. Донцова // Успехи биологической химии. - 2010. — Т. 50. - С. 155–202.
- 30.Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.
- 31.Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петров – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2018. – 250 с.
- 32.Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петров — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 236 с.
- 33.Квачевская, Ю.О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Квачевская Юлия Орионовна. - СПб., 2000. – 23 с.
- 34.Ковалева, Т.Д. Особенности лечения гиперпластических процессов эндометрия у больных с ожирением в перименопаузальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ковалева Тамара Данииловна. – Благовещенск, 2006. – 26 с.
- 35.Коломиец, Л.А. Рак эндометрия и метаболический синдром / Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, А.Л. Чернышова - Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2010. - 228 с.
- 36.Криворотько, П.В. Сравнительная характеристика различных схем неoadьювантной полихимиотерапии трижды негативного рака молочной железы / П.В. Криворотько, Е.К. Жильцова, Л.П. Гиголаева и соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13. – №4. – С. 19-23.
- 37.Максимов, С.Я. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщины / С.Я.

- Максимов, К.Т. Гусинов, А.Г. Костников // Вопросы онкологии. – 2009. – Т.49. – № 4. – С.296.
38. Манихас, А.Г. Современный взгляд на проблему трижды негативного и базальноподобного рака молочной железы / А.Г. Манихас, Р.Н. Бабешкин // Уральский медицинский журнал. – 2014. – №2 (116). – С. 78-80.
39. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) // Ред. рус. перев.: проф. С. А. Тюляндин, к.м.н. Д. А. Носов; проф. Н. И. Переводчикова, — М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. — 436 с.
40. Нечушкина, В. М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки / В. М. Нечушкина, Н.В. Деньгина, Л.А. Коломиец и соавт. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2017. - №7. - С. 168–180.
41. Новикова, О.В. Самостоятельная гормонотерапия как альтернатива хирургическому лечению предрака и начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста / О.В. Новикова, Е.Г. Новикова, Ю.А. Лозовая и соавт. // Онкогинекология. – 2015. - №3. – С. 25-33.
42. Нургазизова, А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А.К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. - 2014. – Т.95. - №2 – С. 292-296.
43. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения / Под редакцией: F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. - Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2009. – 408 с.
44. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
45. Сапаров, А.Б. Результаты лапароскопического лечения рака эндометрия у женщин с ожирением: дис. ...канд.мед.наук: 14.01.12 / Сапаров Аминжон Бахтиёрович . – СПб, 2015. – 126 с.

46. Семиглазов, В.Ф. Молекулярно-генетические обоснования гетерогенности злокачественных опухолей / В.Ф. Семиглазов, Е.Н. Имянитов, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов // Медицинский академический журнал. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 37–40.
47. Семиглазов, В.Ф. Клинические рекомендации РООМ по диагностике, и лечению рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, А.Г. Манихас. – СПб: АБВ-пресс, 2015. – 501 с.
48. Семиглазов, В.Ф. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов. – М.: Специальное Издательство Медицинских Книг, 2014. – 352 с.
49. Семиглазов, В.Ф. Руководство по лечению раннего рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько и др. – СПб.: Книга по требованию, 2016. – 154 с.
50. Семиглазов, В.Ф. Рак молочной железы / В.Ф. Семиглазов, Э.Э. Топузов — М.: Медпресс-информ, 2009. — 172 с.
51. Симонова, О. И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии / О. И. Симонова // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12 (4). — С. 136-141.
52. Стенина, М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л.Г. Жукова, И.А. Королева и др. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. - 2017. - Т.7. - С. 105–134.
53. Ульрих, Е.А. Редкие опухоли тела матки / Е.А. Ульрих, Э.Л. Нейштадт // Практическая онкология. – 2004. – Т 5. - № 1. – С. 68 - 76.
54. Урманчеева, А.Ф. Рак эндометрия / А.Ф. Урманчеева, Е.В. Бахидзе, И.В. Берлев, Л.М. Берштейн - СПб: Эко-Вектор, 2017. – 264 с.
55. Франк, Г.А. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года / Г.А. Франк, Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Н.А. Нефедова // Архив патологии. – 2013. - №2. – С. 53–63.

56. Черников, А.В. Экзогенный 8-оксо-7,8-дигидро-2,-дезоксигуанозин: биомедицинские свойства, механизмы действия, терапевтический потенциал / А.В. Черников, С.В. Гудков, А.М. Усачева, В.И. Брусков // Успехи биологической химии. - 2017. - Т. 57. - С. 267–302.
57. Чернышова, А.Л. Особенности гормонального и энергетического баланса у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, И.В. Кондакова // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. - № 1. – С. 65 – 71.
58. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2012.– 260 с.
59. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 2011. – 320 с.
60. Abarca-Gómez, L. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults / L. Abarca-Gómez, Z.A. Abdeen, Z.A. Hamid et al. // The Lancet. - 2017. – Vol. 390 (10113). – P. 2627-2642.
61. Agache, A. Diabetes mellitus as a risk-factor for colorectal cancer literature review - current situation and future perspectives / A. Agache, P. Mustătea, O. Mihalache et al. // Chirurgia (Bucur). – 2018. – Vol. 113 (5). – P. 603-610.
62. Aguilar-Salinas, C.A. High Adiponectin Concentrations Are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. / C.A. Aguilar-Salinas, E.G. Garcia, L. Robles et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. - 93 (10) – P. 4075— 4079.
63. Akbay, E.A. Differential roles of telomere attrition in type I and II endometrial carcinogenesis / E.A. Akbay, C.M. Contreras, S.A. Perera et al. // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 173 (2). P. 536-544.

64. Ali, A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer / A.T. Ali // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 384-393.
65. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. // *The journal of clinical and applied research and education. Diabetes Care.* – 2016. – 39 (supplement 1). – P. 1 - 106.
66. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2019. // *The journal of clinical and applied research and education. Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42 (supplement 1). – P. 1 - 193.
67. Anisimov, V.N. Effect of phenformin on the blastomogenic action of 1,2-dimethylhydrazine in rats / V.N. Anisimov, K.M. Pozharisski, V.M. Dilman // *Vopr. Onkol.* — 1980. — Vol. 26. - № 8. — P. 54–58.
68. Arima, R. Cause-specific mortality in endometrioid endometrial cancer patients with type 2 diabetes using metformin or other types of antidiabetic medication / R. Arima, A. Hautakoski, M. Marttila // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 147 (3). – P. 678-683.
69. Arima, R. Antidiabetic medication, statins and the risk and prognosis of non-endometrioid endometrial cancer in women with type 2 diabetes / R. Arima, M. Marttila, A. Hautakoski et al. // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38 (7). – P. 4169-4178.
70. Attias-Geva, Z. Insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) targeting with monoclonal antibody cixutumumab (IMC-A12) inhibits IGF-I action in endometrial cancer cells / Z. Attias-Geva, I. Bentov, D.L. Ludwig et al. // *Eur. J. Cancer.* - 2011. – Vol. 47 (11). – P. 1717-1726.
71. Barone, B.B. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / B.B. Barone, H.C. Yeh, C.F. Snyder et al. // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300 (23). – P. 2754-2764.
72. Baur, D.M. Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort / D.M. Baur, J. Klotsche, O.P. Hamnvik et al. // *Metabolism.* – 2011. - Vol. 60 (10). – P. 1363-1371.

73. Behrouzi, B. Demographic characteristics, survival and prognostic factors of early breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus: a hospital-based cohort study / B. Behrouzi, M.A. Mohagheghi, S. Sadighi // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* - 2017. - Vol. 18 (9). – P. 2485-2491.
74. Berstein, L.M. Content of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in steroid receptor-positive and receptor-negative breast cancer cells / L.M. Berstein V.V. Levina, T.E. Poroshina, E.V. Tsyrlina // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 140 (1). - P 88-91.
75. Berstein, L.M. Serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine DNA in patients with breast cancer and endometrial cancer with and without diabetes mellitus / L.M. Berstein, T.E. Poroshina, I.M. Kovalenko, D.A. Vasilyev // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 161 (4). – P. 547-549.
76. Billingsley, C.C. Survival outcomes of obese patients in type II endometrial cancer: Defining the prognostic impact of increasing BMI / C.C. Billingsley, C. Cansino, D.M. O'Malley et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2016. — Vol. 140 (3). — P. 405–408.
77. Blows, F.M. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies / F.M. Blows, K.E. Driver, M.K. Schmidt // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7 (5). – Article ID 20520800, (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000279>. Обращение 20.05.2018).
78. Bodmer, M. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer / M. Bodmer, Ch. Meier, S. Krahlenbuhl et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 1304-1308.
79. Boll, D. Incidence and survival trends of uncommon corpus uteri malignancies in the Netherlands, 1989 – 2008 / D. Boll, R.H. Verhoeven, M.A. van der Aa et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2012. – Vol. 22. (4) – P. 599 - 606.
80. Booth, A. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion / A. Booth, A. Magnuson, J. Fouts, M. Foster // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2015. – Vol. 21 (1). – P. 57-74.

81. Braithwaite, D. Prognostic impact of comorbidity among long-term breast cancer survivors: results from the LACE study / D. Braithwaite, D.H. Moore, W.A. Satariano et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21 (7). – P. 1115-1125.
82. Bronsveld, H. K. Diabetes and breast cancer subtypes / H. K. Bronsveld, V. Jensen, P. Vahl et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(1). - Article ID 28076434, (<https://doi.org/10.1371/journal.pone>. Обращение 02.10.2018).
83. But, A. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study / A. But, M.L. De Bruin, M.T. Bazelier et al. // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60 (9). – P. 1691-1703.
84. Butkowski, E.G. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers / E.G. Butkowski, H.F. Jelinek // *Redox. Rep.* – 2017. – Vol. 22 (6). – P. 257-264.
85. Cai, X. The association between the dosage of SGLT2 inhibitor and weight reduction in type 2 diabetes patients: a meta-analysis / X. Cai, W. Yang, X. Gao et al. // *Obesity (Silver Spring).* – 2018. – Vol. 26 (1). – P. 70-80.
86. Campbell, P.T. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults / P.T. Campbell, C.C. Newton, A.V. Patel // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (9). – P. 1835 - 1844.
87. *Cancer Incidence in Five Continents* / Eds. M.P. Curado, B. Edwards, H.R. Shin et al. - Vol. 9. – Lyon: IARS Scient. Publ. 160. – 2009. – 905 p.
88. Carioca, A.A. Association of oxidative stress biomarkers with adiposity and clinical staging in women with breast cancer / A.A. Carioca, S.M. Verde., L.A. Luzia et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 69 (11). – P. 1256-1261.
89. Cawthon, R. M. Telomere measurement by quantitative PCR / R. M. Cawthon // *Nucleic Acids Res.* – 2002. – Vol. 30 (10). - Article ID 12000852, (<https://PMC115301>. Обращение 21.05.2018).
90. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales et al. // *J. Chron. Dis.* - 1987. - Vol. 40. – P. 373-383.

91. Chatterjee, A. Antioxidant activities of novel resveratrol analogs in breast cancer / A. Chatterjee, A. Ronghe, S.B. Padhye et al. // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2018. – Vol. 32 (1). - Article ID 28960787, (<https://doi.org/10.1002/jbt.21925>. Обращение 07.10.2018).
92. Chen, C. Sex hormone-binding globulin genetic variation: associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome / C. Chen, J. Smothers, A. Lange et al. // *Minerva Endocrinol.* – 2010. – Vol. 35 (4). – P. 271-280.
93. Chen, H.F. Risks of breast and endometrial cancer in women with diabetes: a population-based cohort study / H.F. Chen, M.D. Liu, P. Chen et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (6). - Article ID 23826297, (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067420>. Обращение 05.08.2018).
94. Chen, W.W. The impact of diabetes mellitus on prognosis of early breast cancer in Asia / W.W. Chen., Y.Y. Shao, W.Y. Shau et al. // *Oncologist.* – 2012. – Vol. 17. – P. 485–491.
95. Chu, D. Effect of metformin use on the risk and prognosis of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis / D. Chu, J. Wu, K. Wang et al. // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 438-449.
96. Cleveland, R.J. The association of diabetes with breast cancer incidence and mortality in the Long Island Breast Cancer Study Project / R.J. Cleveland, K.E. North, J. Stevens // *Cancer Causes Control.* – 2012. – Vol. 23 (7). –P. 1193-1203.
97. Coates, A.S. Evolution of the St. Gallen Consensus process for the optimal treatment of women with breast cancer / A.S. Coates // *The Breast* – 2015. – Vol. 24 (supp 1), PG 0.1.
98. Codd, V. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease / V. Codd, C.P. Nelson, E. Albrecht et al. // *Nat. Genet.* - 2013. – Vol. 45. – P. 422–427.
99. Coleman, M.P. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 1995 – 2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* / M.P. Coleman, D. Forman, H. Bryant et al. // *Lancet.* - 2011. – Vol. 377 (9760). - P. 127–138.

100. Collins, G. Effects of metformin on cellular proliferation and steroid hormone receptors in patient-derived, low-grade endometrial cancer cell lines / G. Collins, S. Mesiano, A. DiFeo et al. // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 1. - Article ID 29848180. (<https://doi.org/10.1177/1933719118779734>. Обращение 06.02.2019).
- complications: Report of a WHO consultation. - Geneva, World Health Organization (WHO), 1999. – 73 p.
101. Corbellini, A. [Research on the antitumor activity of the biguanides. II] / A. Corbellini, G. Lugaro, G. Giannattasio, G. Gerali // *Arch. Ital. Patol. Clin. Tumori.* – 1964. - Vol. 152. – P. 219-239.
102. Currie, C.J. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes / C.J. Currie, C.D. Poole, E.A. Gale // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52 (9). – P. 1766-1777.
103. Currie, C.J. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival / C.J. Currie, C.D. Poole, S. Jenkins-Jones // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (2). – P. 299-304.
104. Davoodi, S.H. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer / S.H. Davoodi, T. Malek-Shahabi, A. Malekshahi-Moghadam et al. // *Iran. J. Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 6 (4). – P. 186-194.
105. De Fronzo, R.A. Safety and tolerability of combinations of empagliflozin and linagliptin in patients with type 2 diabetes: pooled data from two randomized controlled trials / R.A. De Fronzo, C. Lee, S. Kohler // *Adv. Ther.* – 2018. - Vol. 35 (7). – P. 1009-1022.
106. Deyo, R. A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases / R. A. Deyo, D. C. Cherkin, M. A. Ciol // *J. Clin. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 45 (6). – P. 613–619.
107. Dreyer, L. Risk for non-smoking-related cancer in atherosclerotic patients / L. Dreyer, J.H. Olsen // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1999. – Vol. 8. – P. 915-918.

108. Duong, L.M. Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999 – 2006 / L.M. Duong, R.J. Wilson, U.A. Ajani et al. // *J. Women's Health (Larchmt)*. – 2011. – Vol. 20 (8). – P. 1157-1163.
109. Effros, R.B. Telomere/telomerase dynamics within the human immune system: effect of chronic infection and stress / R.B. Effros // *Exp. Gerontol.* – 2011. – Vol. 46 (2-3). – P. 135-140.
110. Endometrial Cancer 2013 Report. Project «Keeping the Science Current» American Institute for Cancer Research / World Cancer Research Fund USA. – 2013. - 32 p.
111. Ennour-Idrissi, K. Telomere length and breast cancer prognosis: a systematic review. / K. Ennour-Idrissi, E. Maunsell, C. Diorio // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2017. – Vol. 26 (1). - P. 3-10.
112. Erol, A. Systemic DNA damage response and metabolic syndrome as a premalignant state / A. Erol // *Curr. Mol. Med.* - 2010. - Vol. 10 (3). - P. 321-334.
113. Evans, T. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006 / T. Evans, O. Sany, P. Pearmain et al. // *British Journal of Cancer.* – 2011. – Vol. 104, (9). – P. 1505 – 1510.
114. Evans, J.M. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients / J.M. Evans, L.A. Donnelly, A.M. Emslie-Smith et. al. // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330 (7503). – P. 1304-1305.
115. Ezewuiro, O. Association of metformin use with outcomes in advanced endometrial cancer treated with chemotherapy / O. Ezewuiro, T.A. Grushko, M. Kocherginsky // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (1). - Article ID 26788855, (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147145>. Обращение 21.06.2018).
116. Felix, A.S. Factors associated with type I and type II endometrial cancer / A.S. Felix, J.L. Weissfeld, R.A. Stone et al. // *Cancer Causes Control.* – 2010. – Vol. 21 (11). – P. 1851-1856.

117. Ferguson, R.D. Hyperinsulinemia promotes metastasis to the lung in a mouse model of Her2-mediated breast cancer / R.D. Ferguson, E.J. Gallagher., D. Cohen et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* - 2013. – Vol. 20 (3). –P. 391-401.
118. Ferguson, R.D. The epidemiology and molecular mechanisms linking obesity, diabetes, and cancer / R.D. Ferguson, E.J. Gallagher, E.J. Scheinman et al // *Vitam. Horm.* - 2013. – Vol. 93. – P. 51 - 98.
119. Ferlay, J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H-R. Shin, F. Bray et al. // *Int. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 127 (12). – P. 2893-2917.
120. Fleming, S.T. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer / S.T. Fleming, H.G. Pursley, B. Newman et al. // *Med. Care.* – 2005. – Vol. 43. – P.132–140.
121. Frayling, T.M. A genetic link between type 2 diabetes prostate cancer / T.M. Frayling, H. Colhoun, J.C. Florez // *Diabetologia.* - 2008. – Vol. 51 (10). – P. 1757-1760.
122. Fukui, M. Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes / M. Fukui, M. Tanaka, M. Kadono et al. // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31(5). – P. 930-931.
123. Funch, D. Is there an association between liraglutide use and female breast cancer in a real-world setting? / D. Funch, K. Mortimer, L. Li et al. // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2018. – Vol. 11. – P. 791-806.
124. Furberg, A.S. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort / A.S. Furberg, I. Thune // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 104. – P. 669-676.
125. Gallagher, E.J. Minireview: IGF, insulin, and cancer / E.J. Gallagher, D. LeRoith // *Endocrinology.* – 2011. – Vol. 152 (7). – P. 2546-2551.
126. Giovannucci, E. Diabetes and cancer: a consensus report / E. Giovannucci, D.M. Harlan, M. C. Archer et al // *Diabetes Care.*- 2010. – Vol. 33 (7). – P. 1674 - 1685.

127. Gliozzo, B. Insulin-stimulated cell growth in insulin receptor substrate-1-deficient ZR-75-1 cells is mediated by a phosphatidylinositol-3-kinase-independent pathway / B. Gliozzo, C.K. Sung, P. Scalia et al. // *J. Cell Biochem.* – 1998. – Vol. 70 (2). – P. 268-280.
128. Goodwin, P.G. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer / P.G. Goodwin, K.I. Pritchard, M. Ennis et al. // *Clin. Breast Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 501-505.
129. Groot, V. How to measure comorbidity a critical review of available methods / V. Groot, H. Beckerman, G. Lankhorst et al. // *Clin. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 56 (3). — P. 221–229.
130. Gründker, C. Hormonal heterogeneity of endometrial cancer / C. Gründker, A.R. Günthert, G. Emons // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 630. – P. 166-188.
131. Grundy, S.M. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease / S.M. Grundy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. – Vol. 89. – P. 2595-2600.
132. Guastamacchia, E. Breast cancer: biological characteristics in postmenopausal type 2 diabetic women. Identification of therapeutic targets / E. Guastamacchia, F. Resta, A. Mangia et al. // *Curr. Drug. Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* – 2003. – Vol. 3(3). – P. 205-209.
133. Guo, X. Tumour risk with once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review / X. Guo, Q. Yang, J. Dong et al. // *Clin. Drug. Investig.* – 2016. – Vol. 36 (6). – P. 433-441.
134. Hapangama, D.K. Implications of telomeres and telomerase in endometrial pathology / D.K. Hapangama, A. Kamal, G. Saretzki // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol. 23 (2). – P. 166–187.
135. He, D. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus / D. He, J.W. Bai, J. Liu et al. // *Mol. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 3 (3). – P. 607-612.
136. Hernandez-Dhaz, S. Diabetes therapy and cancer risk: causal effects and other plausible explanations / S. Hernandez-Dhaz, H.O. Adami // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53 (5). – P. 802-808.

137. Holman, R.R. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. - Vol. 359 (15). – P. 1577-1589.
138. Hou, G. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 1,013 breast cancer patients with diabetes / G. Hou, S. Zhang, X. Zhang et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2013. – Vol. 137 (3). – P. 807-816.
139. Hudon, C. Cumulative illness rating scale was a reliable and valid index in a family practice context / C. Hudon, M. Fortin, A. Vanasse // *Clin. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 58 (6). — P. 603–608.
140. Insin, P. Therapeutic Use of Metformin in Diabetes and Survival Outcomes in Endometrial Cancer Patients with Diabetes / P. Insin, N. Prueksaritanond // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 19 (5). – P. 1295-1302.
141. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 7th Edition.* – Brussels, 2015. – 142 p.
142. Izano, M. Long-term outcomes among African-American and white women with breast cancer: what is the impact of comorbidity? / M. Izano, W.A. Satariano, M.C. Tammemagi // *J. Geriatr. Oncol.* – 2014. – Vol. 5 (3). – P. 266-275.
143. Jakovcevic, D. Breast cancer molecular subtypes and oxidative DNA damage / D. Jakovcevic, N. Dedic-Plavetic, D. Vrbanec et al. // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2015. – Vol. 23 (10). – P. 696-703.
144. Japicska-Szumczyk, S. HER2-Positive endometrial cancer subtype carries poor prognosis / S. Japicska-Szumczyk, A. Supernat, H. Majewska et al. // *Clin. Transl. Sci.* - 2014. – Vol. 7 (6). - P. 482–488.
145. Joung K.H., Jeong J.W., Ku B.J. The association between type 2 diabetes mellitus and women cancer: the epidemiological evidences and putative mechanisms // *Biomed. Res. Int.* - 2015. - Article ID 25866823, (<https://doi.org/10.1155/2015/920618>. Обращение 20.07.2018).
146. Kohler, S. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase I-III clinical trials / S. Kohler, C. Zeller, H. Iliev, S. Kaspers // *Adv. Ther.* – 2017. – Vol. 34 (7). – P. 1707-1726.

147. Lacey, J.V.Jr. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan / J.V.Jr. Lacey, V.M. Chia, B.B. Rush et al. // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 131 (8). – P. 1921-1929.
148. Larsson, S.C. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis / S.C. Larsson, C.S. Mantzoros, A. Wolk // *Int. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 121 (4). – P. 856-862.
149. Le Roux, C.W. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial / C.W. Le Roux, A. Astrup, K. Fujioka et al. // *Lancet.* - 2017. – Vol. 389 (10077). – P. 1399-1409.
150. Lee, T.Y. Metformin as a Therapeutic Target in Endometrial Cancers / T.Y. Lee, U.E. Martinez-Outschoorn, R.J. Schilder et al. // *Front. Oncol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 341-355.
151. Li, B. Antioxidant N-acetylcysteine inhibits maladaptive myocyte autophagy in pressure overload induced cardiac remodeling in rats / B. Li, Y. Sun, J.P. Wang et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 15 (839). – P. 47-56.
152. Li, Z. Clinical features and molecular phenotypes of breast cancer in patients with type-2 diabetes mellitus / Z. Li, Y. Luo, Y. Gong et al. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 12. – P. 2183–2188.
153. Li, Z. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression / Z. Li, H. Zhang // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2016. – Vol. 73 (2). – P. 377-392.
154. Liao, C. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and diseasespecific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Liao, D. Zhang, C. Mungo et al. / *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 135 (1). – P. 163-171.
155. Liao, S. Type 2 diabetes mellitus and characteristics of breast cancer in China / S. Liao, J. Li, L. Wang et al. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2010. – Vol. 11 (4). – P. 933-937.

156. Lipscombe, L.L. The association between diabetes and breast cancer stage at diagnosis: a population-based study / L.L. Lipscombe, H.D. Fischer, P.C. Austin et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2015. – Vol. 150 (3). – P. 613-620.
157. Liu, X.L. Association between insulin therapy and risk of liver cancer among diabetics: a meta-analysis of epidemiological studies / X.L. Liu, H. Wu, L.G. Zhao et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 30 (1). - P. 1-8.
158. Lugaro, G. Effect of biguanides on the respiration of tumour cells / G. Lugaro, G. Giannattasio // *Experientia*. – 1968. – Vol. 24 (8). – P. 794-795.
159. Lukanova, A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women / A. Lukanova, E. Lundin, A. Micheli et al. // *Int. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 108. – P. 425 – 432.
160. Luo, Z. AMPK, the metabolic syndrome and cancer / Z. Luo, A.K. Saha, X. Xiang, N.B. Ruderman // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 26 (2). – P. 69-76.
161. Magliano D. Incidence and predictors of all-cause and site-specific cancer in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study / D. Magliano, W. Davis, J. Shaw et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. - Vol. 167 (4). – P. 589-599.
162. Melvin, J.C. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses / J.C. Melvin, L. Holmberg, S. Rohrmann et al.. // *J. Cancer Epidemiol.* – 2013. – ID 823849. – 12 P.
163. Menon, M.M. Telomerase and telomere length in normal and malignant human endometrium as prognostic markers / M.M. Menon, M.R. Simha // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2003. – Vol. 46 (3). – P. 394-398.
164. Mohanraj, L. Targeting IGF-I, IGF-BPs and IGF-I receptor system in cancer: the current and future in breast cancer therapy / L. Mohanraj, Y. Oh // *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* - 2011. – Vol. 6 (2). - P. 166-177.
165. Monami, M. Sulphonylureas and cancer: a case-control study / M. Monami, C. Lamanna, D. Balzi et al. // *Acta Diabetol.* – 2009. – Vol. 46 (4). - P. 279-284.

166. Murali, R. Classification of endometrial carcinoma: more than two types / R. Murali, R.A. Soslow, B. Weigelt // *Lancet. Oncol.* – 2014. – Vol. 15(7). – P. 268-278.
167. Murillo-Ortiz, B. Telomere length and type 2 diabetes in males, a premature aging syndrome / B. Murillo-Ortiz, F. Albarrón-Tamayo, D. Arenas-Aranda et al. // *The aging male.* – 2015. -Vol. 15 (1). - P. 54-58.
168. Musarrat, J. Prognostic and aetiological relevance of 8-hydroxyguanosine in human breast carcinogenesis / J. Musarrat, J. Arezina-Wilson, A.A. Wani // *Eur. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 32 (7). – P. 1209-1214.
169. Nagle, C.M. The association between diabetes, comorbidities, body mass index and all-cause and cause-specific mortality among women with endometrial cancer / C.M. Nagle, E.J. Crosbie, A. Brand et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2018. – Vol. 150 (1). – P. 99-105.
170. Nelson, S. H. Impact of very low physical activity, BMI, and comorbidities on mortality among breast cancer survivors / S. H. Nelson, C.R. Marinac, R.E. Patterson et al. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2016. – Vol. 155 (3). – P. 551–557.
171. Okada, J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition combined with cetuximab significantly reduced tumor size and carcinoembryonic antigen level in colon cancer metastatic to liver / J. Okada, S. Matsumoto, K. Kaira et al. // *Clin. Colorectal. Cancer.* – 2018. – Vol. 17 (1). –P. 45-48.
172. Oliveria, S.A. Cancer incidence among patients treated with antidiabetic pharmacotherapy / S.A. Oliveria, C.E. Koro, M.U. Yood, M. Sowell // *Diabetes Metabol. Syndrome.* – 2008. – Vol. 2. – P. 47-57.
173. Olovnikov, A. M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon / A. M. Olovnikov // *J. Theor. Biol.* - 1973. – Vol. 41 (1). – P. 181-190.
174. Overbeek, J.A. Risk of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on site-specific cancer: A systematic review and meta-analysis / J.A. Overbeek, M. Bakker, A. van

- der Heijden // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2018. – Vol. 34 (5). - Article ID 29573125, (<https://doi.org/10.1002/dmrr.3004>. Обращение 12.12.2018).
175. Pande, D. Oxidative damage markers as possible discriminatory biomarkers in breast carcinoma / D. Pande, R. Negi, K. Karki // *Transl. Res.* – 2012. Vol. 160 (6). – P. 411-418.
176. Papanas, N., Giatromanolaki A., Galazios G. et al. Endometrial carcinoma and diabetes revisited / N. Papanas, A. Giatromanolaki, G. Galazios et al // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 27 (5). – P. 505-508.
177. Pasello, G. Effects of sulfonylureas on tumor growth: a review of the literature / G. Pasello, L. Urso, P. Conte, A. Favaretto // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18 (10) - P. 1118-1125.
178. Pellatt, A.J. Telomere length, telomere-related genes, and breast cancer risk: the breast cancer health disparities study / A.J. Pellatt, R.K. Wolff, G. Torres-Mejia et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2013. - Vol. 52 (7). – P. 595-609.
179. Perez-Lopez, F.R. Systematic review and meta-analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus / F.R. Perez-Lopez, V. Pasupuleti, X. Gianuzzi et al. // *Maturitas.* – 2017. – Vol. 101. – P. 6-11.
180. Pinto, L.C. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: A meta-analysis with trial sequential analysis / L.C. Pinto, D.V. Rados, S.S. Barkan // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). - Article ID 29335646, (<https://doi.org/10.1038/s41598-017-19055-6>. Обращение 20.12.2018).
181. Pollak, M. Insulin analogues and cancer risk: cause for concern or cause célèbre? / M. Pollak, D. Russel-Jones // *J. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 64 (5). – P. 628-636.
182. Pollak, M.N. Insulin-like growth factors and neoplasia / M.N. Pollak, E.S. Schernhammer, S.E. Hankinson // *Nat. Rev. Cancer.* - 2004. – Vol. 4. – P. 505–518.
183. Prescott, J. Telomere length and genetic analyses in population-based studies of endometrial cancer risk / J. Prescott, M. McGrath, I.M. Lee et al. // *Cancer.* - 2010. – Vol. 116 (18). - P. 4275-4282.

184. Qian, X. Glibenclamide exerts an antitumor activity through reactive oxygen species-c-jun NH2-terminal kinase pathway in human gastric cancer cell line MGC-803 / X. Qian, J. Li, J. Ding et al. // *Biochem. Pharmacol.* - 2008. – Vol. 76. – P. 1705-1715.
185. Richardson, L.C. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer / L.C. Richardson, L.A. Pollack // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2005. – Vol. 2 (1). – P. 48-53.
186. Saarela, K. Cancer incidence among Finnish people with type 2 diabetes during 1989-2014 / K. Saarela, J. Tuomilehto, R. Sund et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2018. - Article ID 30182324, (<https://doi.10.1007/s10654-018-0438-0>. Обращение 20.01.2019.).
187. Saito, T. Effect of dapagliflozin on colon cancer cell [Rapid Communication] / T. Saito, S. Okada, E. Yamada et al. // *Endocr. J.* – 2015. – Vol. 62 (12). – P. 1133-1137.
188. Sampson, M.J. Monocyte Telomere Shortening and Oxidative DNA Damage in Type 2 Diabetes / M.J. Sampson, M.S. Winterbone, J.C. Hughes et al. // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (2). – P. 283-289.
189. Sanchez, M. Plasma concentrations of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and risk of kidney disease and death in individuals with type 1 diabetes / M. Sanchez, R. Roussel, S. Hadjadj et al. // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61 (4). - P. 977-984.
190. Schnell, O. The munich myocardial infarction registry: translating the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease into clinical practice / O. Schnell, W. Otter, E. Standl // *Diabetes Care.* – 2009. - Vol. 32 - Suppl 2. – P. 326-330.
191. Schrauder, M.G. Diabetes and prognosis in a breast cancer cohort. / M.G. Schrauder, P.A. Fasching, L. Haberle et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* - 2011. – Vol. 137. – P. 975–983.

192. Schveigert, D. The value of MMP-9 for breast and non-small cell lung cancer patients' survival / D. Schveigert, S. Cicenias, S. Bruzas et al. // *Adv. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 58 (1). – P. 73-82.
193. Seth D. Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study / D. Seth, H. Garmo, A. Wigertz et al. // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 122-133.
194. Setiawan, V.W. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? / V.W. Setiawan, H.P. Yang, M.C. Pike et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. — Vol. 31 (20). — P. 2607-2618.
195. Shikata, K. Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence / K. Shikata, T. Ninomiya, Y. Kiyohara // *Cancer Sci.* – 2013. – Vol. 104 (1). – P. 9-14.
196. Sienko, A.E. *Advances in surgical pathology. Endometrial cancer* / Walters Kluiver / Lippincott Williams & Wilkins. – Philadelphia, 2012. - 232 p.
197. Simon, D. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer / D. Simon, B. Balkau // *Diabetes Metab.* – 2010. – Vol. 36 (3). – P. 182-191.
198. Sliwinska, A. Gliclazide may have an antiapoptotic effect related to its antioxidant properties in human normal and cancer cells / A. Sliwinska, A. Rogalska, M. Szwed // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39 (5). – P. 5253-5267.
199. Sobin, L.H. *International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours, 7th ed.* / L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind (edt). - New York: Wiley-Blackwell; 2010. - 238 p.
200. Song, F. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes / F. Song, W. Jia, Y. Yao et al. // *Clin. Sci. (Lond).* - 2007. - Vol. 112 (12). - P. 599-606.
201. Souza-Pinto, N.C. Repair of 8-oxodeoxyguanosine lesions in mitochondrial DNA depends on the oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) gene and 8-oxoguanine accumulates in the mitochondrial DNA of OGG1-defective mice / N.C. Souza-Pinto, L. Eide, B.A. Hogue et al. // *Cancer Research.* – 2001. – Vol. 61 (14). - P. 5378–5381.

202. Srokowski, T.P. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer / T.P. Srokowski, S. Fang, G.N. Hortobagyi et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2170–2176.
203. Steiner, E. Endometrial carcinoma in patients with diabetes mellitus / E. Steiner, O. Eicher, M. Hofmann et al // *Zentralbl. Gynakol.* – 2001. - Vol. 123 (11). – P. 622-625.
204. Subramaniyam, N. Unveiling anticancer potential of glibenclamide: Its synergistic cytotoxicity with doxorubicin on cancer cells / N. Subramaniyam, S. Arumugam, P.B. Ezthupurakkal // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2018. - Vol. 154. – P. 294-301.
205. Suzuki, Y. Depolarization potentiates TRAIL-induced apoptosis in human melanoma cells: Role for ATP-sensitive K⁺ channels and endoplasmic reticulum stress / Y. Suzuki, T. Inoue, M. Murai et al. // *Int. J. Oncol.* – 2012. – Vol. 41. – P. 465-475.
206. Talhouk, A. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers / A. Talhouk, M.K. McConechy, S. Leung et al. // *Br. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 113 (2). – P. 299-310.
207. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* - 2012. – Vol. 367 (4). – P. 319-328.
208. Uzunlulu, M. Association between Metabolic Syndrome and Cancer/ M. Uzunlulu, O. T. Caklili, A. Oguz // *Ann. Nutr. Metab.* – 2016. – 68 (3) – P. 173-179.
209. Vallianou, N.G. Metformin and cancer / N.G. Vallianou, A. Evangelopoulos, C. Kazazis // *Rev. Diabet. Stud.* – 2013. – Vol. 10 (4). – P. 228-235.
210. Van Kruijsdijk, R.C. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue / R.C. Van Kruijsdijk, E. van der Wall, F.L. Visseren // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2009. – Vol. 18 (10). – P. 2569-2578.
211. Vander Heiden, M.G. Understanding the Warburg Effect: the metabolic requirements of cell proliferation / M.G. Vander Heiden, L.C. Cantley, C.B. Thompson // *Science.* – 2009. – Vol. 324 (5930). – P. 1029-1033.

212. Villani, L.A. The diabetes medication Canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration / L.A. Villani, B.K. Smith, K. Marcinko et al. // *Molecular. Metabolism.* – 2016. - Vol. 5 (10). - P. 1048-1056.
213. Wang, J. Association between telomere length and diabetes mellitus: A meta-analysis / J. Wang, X. Dong, L. Cao et al. // *J. Int. Med. Res.* – 2016. – Vol. 44 (6). - P.1156–1173.
214. Wang, X.H. [Effects of metformin and adiponectin on endometrial cancer cells growth] / X.H. Wang, Y. Zhang, L.Z. Liu, C.G. Shang // *Journal of Peking University. Health sciences.* – 2018. - Vol. – 50 (5). – P. 767-773.
215. WHO classification of tumours of the breast. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J. et. al. (eds.) 4p. th ed. – World health organization classification of tumours. - Lyon: IARC Press, 2012. – 240.
216. WHO classification of tumours of female reproductive organs. / Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. (eds.) - 4p. th ed. – World health organization classification of tumours. - Lyon: IARC Press, 2014. – 107.
217. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs / Tavassoli F. A., Devilee P. (eds.) - 3p. th ed. – World health organization classification of tumours. - Lyon: IARC Press, 2003. – 432.
218. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. - Geneva, World Health Organization (WHO), 1999. – 73 p.
219. WHO. Global report on diabetes. - Geneva, World Health Organization (WHO), 2018. – 86 p.
220. WHO. Global strategy on diet, physical activity and health. - Geneva, World Health Organization (WHO), 2004. – 19 p.
221. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995. – 49 p.

222. Wolf, I. Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation / I. Wolf, S. Sadetzki, I. Gluck et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 42 (8). – P. 1077-1082.
223. Wua, L.L. Urinary 8-OH-dG: A marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics / Wua L.L., C.-C. Chioud, Pi-Yueh Change, J.T. Wua // *J. Clin. Chim. Acta.* — 2004. — Vol.339. — P. 1–9.
224. Xiao, Y. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of diabetic women with luminal subtype breast cancer / Y. Xiao, S. Zhang, G. Hou et al. // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35 (3). – P. 2035-2045.
225. Xie, Y. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells / Y. Xie., Y.L.Wang, L. Yu et al. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 126 (3-5). – P. 113-120.
226. Xihong, Z. Tyrosine kinase signaling in breast cancer: Insulin-like growth factors and their receptors in breast cancer / Z. Xihong, Y. Douglas // *Breast Cancer Res.* – 2000. – Vol. 2 (3). – P. 170–175.
227. Xing, Y. Protective effect of salidroside on contrast-induced nephropathy in comparison with N-acetylcysteine and its underlying mechanism / Y. Xing, R.B. Wei, L. Tang et al. // *Chin. J. Integr. Med.* – 2015. – Vol. 21 (4). – P. 266-273.
228. Xu, J. MYC and Breast Cancer / J. Xu, Y. Chen // *Genes Cancer.* – 2010. – Vol. 1(6). – P. 629–640.
229. Yan, B. Glibenclamide induces apoptosis by activating reactive oxygen species dependent JNK pathway in hepatocellular carcinoma cells / B. Yan, Z. Peng, X. Xing, C. Du // *Biosci Rep.* - 2017. – Vol. 37 (5). - Article ID 28801533, (<https://doi.org/10.1042/BSR20170685>. Обращение 12.12.2018).
230. Yasukagawa, T. Suppression of cellular invasion by glybenclamide through inhibited secretion of platelet-derived growth factor in ovarian clear cell carcinoma ES-2 cells / T. Yasukagawa, Y. Niwa, S. Simizu et al. // *FEBS Lett.* - 2012. – Vol. 586. – P. 1504-1509.

231. Yin, X.H. Clinical analysis of endometrial cancer patients with obesity, diabetes, and hypertension / X.H. Yin, H.Y. Jia, X.R. Xue et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 736-743.
232. Zhang, J. Suppression of breast cancer metastasis through the inhibition of VEGF-mediated tumor angiogenesis / J. Zhang, A. Lu, D. Beech et al. // *Cancer Ther.* – 2007. – Vol. 5. – P. 273-286.
233. Zhang, J. [Effects of metformin on the estrogen-induced proliferation and the expression of ER in human endometrial cancer cells] / J. Zhang, B. Zhang, Z. Yin et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* - 2014. – Vol. 49 (12). P. 932-937.
234. Zhang, Q. Chemopreventive effects of metformin on obesity-associated endometrial proliferation / Q. Zhang, J. Celestino, R. Schmandt et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. - Vol. 209 (1). - P. -1-24.
235. Zhou, X. Telomere length variation in normal epithelial cells adjacent to tumor: potential biomarker for breast cancer local recurrence / X. Zhou, A.K. Meeker, K.H. Makambi et al. // *Carcinogenesis.* - 2012. – Vol. 33. – P. 113–118.
236. Zhu, C. PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 signaling pathways are involved in IGF-1-induced VEGF-C upregulation in breast cancer / C. Zhu, X. Qi, Y. Chen et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 137 (11). – P. 1587-1594.