

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-010>

Современный взгляд на проблему: влияние ожирения как ключевого компонента метаболического синдрома на развитие и прогрессирование рака эндометрия

А. Ю. Павлов¹, А. Г. Дзидзария¹, С. Ю. Калининко², П. В. Муравьева¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Полина Владимировна Муравьева polina_muraveva99@mail.ru

В отличие от многих других злокачественных новообразований, заболеваемость и смертность от рака эндометрия продолжает расти. Эта неприятная тенденция в немалой мере является результатом всемирной эпидемии ожирения, которая вызвана сниженной физической активностью, неправильным питанием и хроническим стрессом. В настоящее время более 50% случаев рака эндометрия связаны с ожирением, которое признано независимым фактором риска развития этого заболевания. Жировая ткань является не только основным местом хранения избыточной энергии, но и полноценным эндокринным органом, оказывающим влияние на обмен веществ, иммунный ответ и выработку биологически активных веществ, участвующих в росте и дифференцировке клеток, ангиогенезе, апоптозе и канцерогенезе. В данном обзоре мы оцениваем влияние ожирения как ключевого компонента метаболического синдрома на развитие и прогрессирование рака эндометрия. Существует несколько механизмов, с помощью которых ожирение увеличивает риск развития рака эндометрия, включая повышение уровня эндогенных половых стероидных гормонов, гипергликемию, инсулинорезистентность, секрецию адипокинов и хроническое воспаление. Целью данного обзора является анализ публикаций, отражающий уже известные аспекты биологического действия ожирения, а также новые данные последних лет.

Ключевые слова: рак эндометрия, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, адипокины, микроокружение опухоли

Для цитирования: Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Калининко С.Ю., Муравьева П.В. Современный взгляд на проблему: влияние ожирения как ключевого компонента метаболического синдрома на развитие и прогрессирование рака эндометрия. Злокачественные опухоли 2024;14(2):75–82. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-010>

Modern view of the problem: the influence of obesity as a key component of metabolic syndrome on the development and progression of endometrial cancer

A. Yu. Pavlov¹, A. G. Dzidzariya¹, S. Yu. Kalinchenko², P. V. Muravyeva¹

¹ Russian Scientific Center of Roentgen Radiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Polina Vladimirovna Muravyeva polina_muraveva99@mail.ru

Unlike many other malignancies, the incidence and mortality of endometrial cancer continues to rise. This unfortunate trend is in no small part the result of the worldwide obesity epidemic, which is caused by reduced physical activity, poor diet and chronic stress. Currently, more than 50% of endometrial cancer cases are associated with obesity, which is recognized as an independent risk factor for the development of this disease. Adipose tissue is not only the main place of storage of excess energy, but also a full-fledged endocrine organ that affects the metabolism, immune response and production of biologically active substances involved in cell growth and differentiation, angiogenesis, apoptosis and carcinogenesis. In this review, we assess the impact of obesity as a key component of metabolic syndrome on the development and progression of endometrial cancer. There are several mechanisms by which obesity enlarges the risk of endometrial cancer, including increased endogenous sex steroid hormones, hyperglycemia, insulin resistance, adipokine secretion, and chronic inflammation. The purpose of this review is to analyze publications, reflecting the already known aspects of the biological effect of obesity, as well as new data from recent years.

Keywords: endometrial cancer; obesity; metabolic syndrome; insulin resistance; adipokines; tumor microenvironment

For citation: Pavlov A.Yu., Dzidzariya A.G., Kalinchenko S.Yu., Muravyeva P.V. Modern view of the problem: the influence of obesity as a key component of metabolic syndrome on the development and progression of endometrial cancer. Zlokačestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(2):75–82 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-010>

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия является одним из наиболее распространенных гинекологических злокачественных заболеваний во всем мире, в России он занимает 2-е ранговое место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов. По данным 2022 г. часть пациенток с раком эндометрия, наблюдавшихся в течение 5 и более лет, составляет 8,0% от общего количества пациентов с онкологическими заболеваниями, что уступает только доле пациенток с раком молочной железы — 21,0% [1]. За последние два десятилетия заболеваемость раком эндометрия в России возросла в два раза, что подтверждает рост частоты гормонозависимых опухолей [2].

Рак эндометрия в значительной степени связан с различными метаболическими нарушениями, включая ожирение, артериальную гипертензию и сахарный диабет, известными как метаболическая триада. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития рака эндометрия у пациенток с сахарным диабетом был в 2,12 раза выше, чем у лиц без сахарного диабета, в то время как риск развития рака эндометрия у лиц с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) был в 2,45 раза выше, чем в контрольной группе. Риск развития рака эндометрия у пациенток с ожирением и артериальной гипертензией был в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе [3].

КРИТЕРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Мета-анализ 6 исследований с участием 17722 пациенток с раком эндометрия и 150371 здоровой контрольной группы показал, что женщины с метаболическим синдромом имеют более высокий риск развития рака эндометрия (отношение шансов 1,62, 95%, доверительный интервал 1,26–2,07) [4].

Метаболический синдром (МС) — состояние, характеризующееся комбинацией нескольких факторов, включая абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, дислипидемию, а также высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа, синдрома артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения. Данное понятие постоянно дополняется новыми симптомами, в числе которых: провоспалительный статус, обусловленный повышенной секрецией провоспалительных цитокинов жировой тканью, повышенная активность ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), гиперандрогения у женщин и др. [5].

Согласно клиническим рекомендациям, главным компонентом метаболического синдрома является центральный (абдоминальный) тип ожирения. О этом состоянии свидетельствует окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин (европеоидной расы) при сочетании с двумя и более дополнительными факторами:

- синдром артериальной гипертензии (АД $\geq 140/90$ мм рт ст);
- высокий уровень триглицеридов (ТГ) ($\geq 1,7$ ммоль/л);

- понижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак (уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л).

Для диагностики у пациента метаболического синдрома основанием является наличие главного компонента — абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев [6].

ОЖИРЕНИЕ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Согласно современным представлениям, ожирение является модифицируемым фактором риска, тесно связанным с прогрессированием гиперпластических процессов и развитием рака эндометрия [2]. Об этом свидетельствует исследование, которое показало, что проведенная бариатрическая хирургия в анамнезе и поддержание нормального веса после операции ассоциируется со снижением риска развития злокачественных опухолей матки на 71 и 81% [7].

Жировая ткань — это вид соединительной ткани, которая состоит из жировых клеток — адипоцитов. Основная функция — депонирующая. При положительном энергетическом балансе жировая ткань запасает избыток энергии в виде триглицеридов в липидных каплях адипоцитов за счет увеличения количества адипоцитов (гиперплазия) или увеличения их размеров (гипертрофия) [8]. Адипозная ткань является местом экстрагонадного синтеза половых гормонов [9]. У женщин в постменопаузе основным источником эстрадиола является андростендиол — андроген, который секретируется в коре надпочечников. За счет воздействия фермента ароматазы происходит трансформация андростендиола в эстрон, а превращение эстрогена в эстрадиол происходит в периферической ткани, главным образом в жировой ткани. Причиной увеличения концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин является неспособность яичниками в постменопаузе вырабатывать прогестерон. По результатам исследований, повышение риска развития рака эндометрия в постменопаузе в 5–10 раз связано именно с отсутствием выработки овариального прогестерона [10].

Длительная стимуляция эстрогенами без антагонизма прогестерона приводит к увеличению митотической активности эпителиальных клеток эндометрия [11]. Эта чрезмерная активность вызывает повышение скорости репликации ДНК и накопление соматических мутаций, которые в конечном итоге приводит к раку эндометрия [12]. Ожирение обуславливает повышение биодоступности эстрогена как за счет ароматизации андрогенов в избытке периферического жира, так и за счет снижения секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) в ответ

на гиперинсулинемию. Адипокины (в первую очередь ФНО α и ИЛ-6), секретируемые жировой тканью, также могут индуцировать сигнальные пути, которые еще больше увеличивают выработку ароматазы, тем самым усиливая секрецию эстрогена [13]. Это состояние гиперэстрогемии и гиперинсулинемии в сочетании с инсулинорезистентностью увеличивает биодоступность инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который оказывает непосредственное влияние на эндометрий, стимулируя пролиферацию и активацию внутриклеточных сигнальных каскадов Ras-Raf-MAPK и PI3K-Akt/mTOR [14], задействованных в регуляции пролиферации, роста, дифференцировки, апоптоза клеток, а также активации ангиогенеза [15]. Запуск данных сигнальных каскадов участвует в развитии многих злокачественных опухолей, характеризующиеся агрессивным течением, устойчивостью к химио- и лучевой терапии и неблагоприятным прогнозом течения заболевания [16,17].

Сигнал к пролиферации усиливается при снижении экспрессии тумор-супрессорного гена PTEN, который действует против пути PI3K/Akt/mTOR и является начальным фактором в патогенезе рака эндометрия [18]. Резкое снижение или отсутствие экспрессии PTEN происходит в 50–70% случаев атипичических изменений эндометрия и предшествует появлению рака эндометрия, поэтому определение экспрессии данного гена иммуногистохимическим методом является перспективным методом для раннего выявления предраковых процессов эндометрия [19,20]. Степень угнетения экспрессии PTEN имеет прямую зависимость с наличием гиперплазии эндометрия, частотой рецидивов и атипичической гиперплазией эндометрия. «Высокая» экспрессия PTEN выявлена у пациенток без метаболического синдрома с рецидивами гиперплазии эндометрия в анамнезе не более 2 раз, «умеренная» — с рецидивами гиперплазии эндометрия более 2–3 раз и при наличии метаболического синдрома, «низкая» и отсутствие экспрессии PTEN выявляются у женщин с атипичической гиперплазией эндометрия, рецидивами гиперплазии эндометрия более 2–3 раз и при наличии метаболического синдрома [21].

ОЖИРЕНИЕ И АДИПОКИНЫ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Жировая ткань признана не только основным энергетическим хранилищем организма, но и активным эндокринным органом [22], который обеспечивает образование значительного количества различных пептидов (адипокинов), влияющих на кроветворение, иммунную систему, выработку гормонов и гомеостаз в целом. Последние исследования показали, что адипоцитокينات взаимодействуют через эндокринные, паракринные и аутокринные пути, а также оказывают существенное влияние на процессы канцерогенеза злокачественных новообразований, главным образом, рака молочной железы, рака яичников и рака эндометрия, особенно у женщин в постменопаузе [23–25].

В связи с тем, что с каждым годом накапливаются данные об участии расстройств жирового обмена в формировании нарушений репродуктивной функции, большое внимание уделяется изучению роли биологически активных веществ (адипонектина, лептина, резистина, фактора некроза опухоли альфа — ФНО α) в развитии этих нарушений [26]. Адипонектин и лептин являются основными цитокинами жировой ткани, которые оказывают влияние на инсулинорезистентность, липолиз [27] и воспаление. Данные процессы принимают участие не только в развитии метаболических заболеваний, но и в канцерогенезе [28]. У женщин с ожирением адипозная ткань секретирует меньше адипонектина, который является противовоспалительным адипокином, и больше воспалительных адипокинов, таких как лептин и висфатин, создавая воспалительную микросреду, которая стимулирует ряд нисходящих реакций, обладающих митогенным, антиапоптотическим и ангиогенным действием [29,30].

Лептин — это пептидный гормон, кодируемый геном LEP, в основном вырабатываемый в белой жировой ткани [31]. Участвует в регуляции энергетического обмена, уменьшая аппетит и повышая расход энергии путем механизма обратной связи между его уровнем и выработкой участвующего в формировании чувства голода гипоталамического нейропептида Y [32]. В настоящее время предложен термин лептинорезистентность, концепция которого до конца не изучена [33]. Лептинорезистентность приводит к активации перекисного окисления липидов, которое в свою очередь может стимулировать развитие таких липотоксических нарушений, как инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс [34,35]. Вследствие данных процессов возникают ановуляция, нарушения менструального цикла, механизма стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников, активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [36].

Мета-анализ [37] по раку эндометрия с акцентом на адипоцитокины собрал множество доказательств, которые указывают на положительную связь между уровнем лептина и раком эндометрия. Лептин может активировать транскрипционные программы для нескольких клеточных процессов, таких как рост клеток, пролиферация, дифференцировка, которые обычно нарушаются при раке [38]. Адипонектин — это белок, вырабатываемый белой жировой тканью. Недавние исследования показывают, что адипонектин может синтезироваться и секретироваться в других органах, к которым в основном относятся головной мозг, сетчатка, слюнные железы, печень, толстая кишка или плацента [39].

Свое влияние адипонектин оказывает на содержание глюкозы в плазме: подавляя активность ферментов глюконеогенеза в печени, он снижает образование эндогенной глюкозы, увеличивает транспорт глюкозы в мышцы, активирует окисление жирных кислот и повышает чувствительность тканей к инсулину, тем самым препятствуя развитию сахарного диабета 2 типа [40–44]. Противовоспалительный эффект адипонектин реализует через снижения высвобождения ферментов воспалительного

каскада: ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-10 [40,42,43]. Адипонектин также предотвращает развитие окислительного стресса путем снижения концентрации свободных радикалов [40,42]. При абдоминальном ожирении происходит гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, что приводит к развитию инсулинорезистентности [45]. Адипонектин характеризуется не только как антидиабетический и противовоспалительный агент, но также как протеин, препятствующий воспалению и пролиферации, а также активирующий ряд внутриклеточных каскадов, которые индуцируют апоптоз клетки [46]. При ожирении секреция адипонектина снижается, возникает так называемый парадокс. Количество адипоцитов при ожирении значительно увеличено, но концентрация продуцируемого ими адипонектина снижена. Есть предположения, что это может быть связано с тем, что гипертрофированные адипоциты при ожирении продуцируют медиаторы воспаления, которые ингибируют транскрипцию гена адипонектина 3T3-L1. Так, ФНО α подавляет активность промотора адипонектина, не давая РНК-полимеразе распознать стартовый участок транскрипции. В свою очередь ФНО α , в отличие от адипонектина, усиливает развитие у тканей резистентности к инсулину [47–49].

Уровень адипонектина значительно снижен у пациенток с раком эндометрия по сравнению с сывороточным уровнем этого параметра у здоровых женщин [54]. Считается, что уровень адипонектина < 8 мг/дл связан с повышением стадии рака эндометрия [51]. Анализируя полученные результаты, авторы показали отрицательную корреляционную связь между ИМТ и концентрацией адипонектина в сыворотке крови, а также между концентрацией адипонектина в сыворотке крови и количеством жировой массы у лиц с ожирением, у которых дополнительно были выявлены пониженные концентрации этого белка [52].

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ

Микроокружение опухоли играет важную роль в развитии и прогрессировании рака, создавая среду, в которой происходит перекрестное взаимодействие между раковыми и стромальными клетками [53,54]. Опухолевое микроокружение представляет собой систему, состоящую из клеток злокачественной опухоли, опухоль-ассоцииро-

ванных фибробластов, эндотелиальных клеток и перicyтов, формирующих сосудистую сеть опухоли, иммунных клеток и внеклеточного матрикса [55]. Взаимодействие с раковыми клетками происходит через цитокины и факторы роста, создавая благоприятное микроокружение, способствующее инвазии и метастазированию опухолевых клеток. Эти процессы являются основными причинами неэффективности лечения и неблагоприятного прогноза у пациенток с раком эндометрия [56].

У женщин с ожирением паракринные сигналы, поступающие от висцеральных адипоцитов, которые располагаются в непосредственной близости от матки (жировые депо в сальнике и брыжейке кишечника), повышают пролиферацию раковых клеток. В случае рака эндометрия ключевыми факторами, участвующими во взаимодействии адипоцитов и раковых клеток, выступают повышенный уровень эстрогена, инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), адипокинов (лептин, резистин), цитокинов (ИЛ-6, ФНО α) [57,58]. Кроме того, адипоциты, контактирующие с раковыми клетками, дифференцируются и перепрограммируются в рак-ассоциированные адипоциты, секретирующие адипокины для моделирования адгезии, миграции и инвазии опухолевых клеток [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье мы рассмотрели многогранную роль жировой ткани в патогенезе рака эндометрия. Основными гормонами, концентрация которых изменяется при ожирении, являются инсулин, эстроген и адипокины. Цель этого обзора состояла в том, чтобы установить точную взаимосвязь между этими факторами и прогрессированием рака эндометрия. Исследования в этой области имеют широкую направленность, поскольку в настоящее время растет заболеваемость как ожирением, так и раком эндометрия. Таким образом, дальнейшее выяснение функций и механизмов действия биологически активных веществ, высвобождаемых жировой тканью, приведет к лучшему пониманию их роли в канцерогенезе и развитии метаболического синдрома, обусловленного ожирением. Данная стратегия может обеспечить как новые подходы в профилактике и лечении ожирения и его метаболических осложнений, так и оптимизацию терапевтической борьбы со злокачественными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2022. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.
The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Жирняков А.И. и соавт. Акушерско-гинекологический анамнез с позиции факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки 2014;19(3):986–990.

- Neufeld I.V., Rogozhina I.E., Zhirnyakov A.I. and others. Obstetric and gynecological anamnesis from the perspective of risk factors for cardiovascular diseases. *Bulletin of Tambov University. Series: Natural and technical sciences* 2014;19(3):986–990. (in Russ.)
3. Morice P., Leary A., Creutzberg C., et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2016;387(10023):1094–1108. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00130-0)
 4. Wang L, Du Z.-H., Qiao J.-M., Gao S. Association between metabolic syndrome and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY)* 2020;12(10):9825–9839. <https://doi.org/10.18632/aging.103247>
 5. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., et al. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(5):807–812. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.028>.
 6. Статья р. Диагностика и лечение метаболического синдрома Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;3–28.
Article r. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome Russian recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2007;3–28. (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2007-0-3-28>
 7. Ward K.K., Roncancio A.M., Shah N.R., et al. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2014;133(1):63–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.11.012>
 8. Hausman D.B., DiGirolamo M., Bartness T.J., et al. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001;2(4):239–254. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00042.x>
 9. Сметник В.П. Значение жировой ткани в формировании гормонального статуса у женщин. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии 2007;4:6–13.
Smetnik V.P. The importance of adipose tissue in the formation of hormonal status in women. *Effective pharmacotherapy in obstetrics and gynecology* 2007;4:6–13. (in Russ.)
 10. Key T.J., Allen N.E., Verkasalo P.K., Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proceed Nutrit Societ* 2001;60(01):81–89. <https://doi.org/10.1079/PNS2000068>
 11. Key T.J., Pike M.C. The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988;57(2):205–212. <https://doi.org/10.1038/bjc.1988.44>
 12. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:296–315. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03811.x>
 13. Cleary M.P., Grossmann M.E. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009;150(6):2537–2542. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0070>
 14. Agnew H.J., Kitson S.J., Crosbie E.J. Gynecological malignancies and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023;88:102337. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102337>
 15. Yu J. SL., Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. *Development* 2016;143(17):3050–3060. <https://doi.org/10.1242/dev.137075>
 16. Sarris E.G., Saif M.W., Syrigos K.N. The biological role of PI3K pathway in lung cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012;5(11):1236–1264. <https://doi.org/10.3390/ph5111236>
 17. Alayev A., Holz M.K. mTOR signaling for biological control and cancer. *J Cell Physiol* 2013;228(8):1658–1664. <https://doi.org/10.1002/jcp.24351>
 18. Ryu T.Y., Park J., Scherer P.E. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014;38(5):330–336. <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.330>
 19. Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T., et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancer. *J. Natl Cancer Inst* 2000;92(11):924–930. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.11.924>
 20. Norimatsu Y., Moriya T., Kobayashi T.K., et al. Immunohistochemical expression of PTEN and β -catenin for endometrial intraepithelial neoplasia in Japanese women. *Ann Diagn Pathol* 2007;11(2):103–108. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2006.06.009>
 21. Радзинский В.Е., Панова Е.А., Тотчиев Г.Ф. и соавт. Роль гена PTEN при гиперпластических процессах эндометрия на фоне метаболического синдрома. Гинекология Эндокринология 2012;69(1):87–89.
Radzinsky V.E., Panova E.A., Totchiev G.F., et al. The role of the PTEN gene in hyperplastic processes of the endometrium against the background of metabolic syndrome. *Gynecology Endocrinology* 2012;69(1):87–89. (in Russ.)
 22. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin. Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
 23. Li J., Han X. Adipocytokines and Breast Cancer. *Curr Probl Cancer* 2018;42(2):208–214. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.01.004>
 24. Pang L., Chang X. Resistin expression in epithelial ovarian cancer promotes the proliferation and migration of ovarian cancer cells to worsen prognosis. *J Cancer* 2021;12(22):6796–6804. <https://doi.org/10.7150/jca.62496>

25. Wang Y.-Y., Hung A.C., Lo S., Yuan S.-S.F. Adipocytokines visfatin and resistin in breast cancer: Clinical relevance, biological mechanisms, and therapeutic potential. *Cancer Lett* 2021;498:229–239. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.045>
26. Michalakis K., Mintziouri G., Kaprara A., et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism* 2013;62(4):457–78. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>
27. Perez-Hernandez A.I., Catalan V., Gomez-Ambrosi J., et al. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Front Endocrinol* 2014;5:65. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00065>
28. Lee C.H., Woo Y.C., Wang Y., et al. Obesity, adipokines and cancer: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(2):147–156. <https://doi.org/10.1111/cen.12667>
29. Renehan A.G., Zwahlen M., Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015;15(8):484–498. <https://doi.org/10.1038/nrc3967>
30. Dashti S.G., English D.R., Simpson J.A., et al. Adiposity and endometrial cancer risk in postmenopausal women: A sequential causal mediation analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2021;30(1):104–113. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0965>
31. Chen D.-C., Chung Y.-F., Yeh Y.-T., et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett* 2006;237(1):109–114. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.047>
32. Ожирение (клинические очерки). Под ред. проф. Барановского А.Ю., проф. Ворохбиной Н.В. Санкт-Петербург. 2007;240.
Obesity (clinical essays). Eds.: prof. Baranovsky A.Yu., prof. Vorokhbina N.V. St. Petersburg. 2007;240. (in Russ.)
33. Fruhbeck G., Jebb S.A., Prentice A.M. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998;18(5):399–419. <https://doi.org/10.1016/10.1046/j.1365-2281.1998.00129.x>
34. Chen J., Munter P., Hamm L.L., et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):469–477. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000046029.53933.09>
35. Thompson J.A., Regnault T.R.H. In Utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin Reprod Med* 2011;29(3):211–224. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275522>
36. Sharma A., Bahadursingh S., Ramsewak S., Teelucksingh S. Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(4):565–576. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.12.003>
37. Ellis P.E., Barron G.A., Bermano G. Adipocytokines and their relationship to endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2020;158(2):507–516. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.033>
38. Sharma D., Saxena N.K., Vertino P.M., Anania F.A. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human EC cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(2):629–640. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01169>
39. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients* 2021;13(4):1180. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>
40. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания* 2017;86(2):5–13.
Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K. Biological role of adi-pokines and their association with morbid conditions. *Voprosy pitaniia* 2017;86(2):5–13. (In Russ)
41. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И. Адипокины и метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с подагрой. *Ожирение и метаболизм* 2016;13(1):20–24.
Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Verbovaya N.I. Adipokines and metabolic patients with type 2 diabetes mellitus in combination with gout. *Ozhirenie imetabolism* 2016;13(1):20–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/OMET2016120-24>
42. Парфенова Н.С., Тянянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. *Артериальная гипертензия* 2013;19(1):84–96
Parfenov N.S., Tanyanskiy D.A. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. *Arterial'naya Gipertenziya* 2013;19(1):84–96. (In Russ.)
43. Geagea A.G., Mallat S., Matar C.F., et al. Adiponectin and inflammation in health and disease: an update. *Open Medicine Journal* 2018;5:20–32. <https://doi.org/10.2174/1874220301805010020>
44. Титов В.Н. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. *Клиническая медицина* 2015;93(2):14–23.
Titov V.N. The functional difference between visceral fatty cells and subcutaneous adipocytes. *Klinicheskaya meditsina* 2015;93(2):14–23. (In Russ.)
45. Blachnio-Zabielska A.U., Hady H.R., Markowski A.R., et al. Inhibition of ceramide de novo synthesis affects adipocytokine secretion and improves systemic and adipose tissue insulin sensitivity. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):3995. <https://doi.org/10.3390/ijms19123995>
46. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., et al. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(5):807–812. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.028>

47. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013;9(2):191–200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>
48. Adolph T.E., Grander C., Grabherr F., Tilg H. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: multiple interactions. *Int J Mol Sci* 2017;18(8):1649. <https://doi.org/10.3390/ijms18081649>
49. Wang Y., Meng R.W., Kunutsor S.K., et al. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: A nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):406. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18709-9>
50. Wang Z., Gao S., Sun C. Et al. Clinical significance of serum adiponectin and visfatin levels in endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2019;145(1):34–39. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12772>
51. Ray I., Meira L.B., Michael A., Ellis P.E. Adipocytokines and disease progression in endometrial cancer: a systematic review. *Cancer Metastasis Rev* 2022;41(1):211–242. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-10002-6>
52. Kölbl H., Bartl T. Obesity in gynecologic oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020;80(12):1205–1211. <https://doi.org/10.1055/a-1124-7139>
53. De Nola R., Menga A., Castegna A., et al. The crowded crosstalk between cancer cells and stromal microenvironment in gynecological malignancies: biological pathways and therapeutic implication. *Int J Mol Sci* 2019;20(10):2401. <https://doi.org/10.3390/ijms20102401>
54. Landskron G., De la Fuente M., Thuwajit P., et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014;2014:149185. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>
55. Romaiuk A., Lyndin M. Immune microenvironment as a factor of breast cancer progression. *Diagn Pathol* 2015;10:79. <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0316-y>
56. Felix A.S., Weissfeld J., Edwards, R., Linkov F. Future directions in the field of endometrial cancer research: The need to investigate the tumor microenvironment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(2):139–144
57. Hlavna M., Kohut L., Lipkova J., et al. Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk. *Neoplasma* 2011;58(2):124–128. https://doi.org/10.4149/neo_2011_02_124
58. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117(1):175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
59. Dirat B.A., Bochet L., Escourrou G., et al. Unraveling the obesity and breast cancer links: a role for cancer-associated adipocytes? *Endocr Dev* 2010;19:45–52. <https://doi.org/10.1159/000316896>

ВКЛАД АВТОРОВ

- А.Ю. Павлов:** концепция и дизайн исследования, участие в научном дизайне;
- А.Г. Дзидзария:** концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка и редактирование текста;
- С.Ю. Калинин:** проведение исследования, сбор и обработка данных, обзор публикаций по теме статьи;
- П.В. Муравьева:** сбор и обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, подготовка и редактирование текста.

ORCID АВТОРОВ

- Павлов Андрей Юрьевич**
<https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
- Дзидзария Александр Гудисович**
<https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
- Калинин Светлана Юрьевна**
<https://orcid.org/0000-0002-4873-667X>
- Муравьева Полина Владимировна**
<https://orcid.org/0009-0009-4683-5349>

AUTHORS' CONTRIBUTION

- A.Y. Pavlov:** concept and design of the study, participation in scientific design;
- A.G. Dzidzariya:** concept and design of the study, collection and statistical analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, preparation and creation of the published work;
- S.Y. Kalinchenko:** conducting research, collection and analysis of data, review of publications;
- P.V. Muraveva:** collection and analysis of data, review of publications, writing text, preparation and creation of the published work.

ORCID OF AUTHORS

- Pavlov Andrei Yurevich**
<https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
- Dzidzariya Aleksandr Gudisovich**
<https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
- Kalinchenko Svetlana Yurevna**
<https://orcid.org/0000-0002-4873-667X>
- Muraveva Polina Vladimirovna**
<https://orcid.org/0009-0009-4683-5349>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 03.12.2023,
прошла рецензирование 20.05.2024,
принята в печать 24.05.2024

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.