

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПРОЦЕССАМИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЭНДОМЕТРИЯ

А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, О.Н. Асадчикова

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»*

Представлена современная концепция взаимосвязи метаболического синдрома и рака эндометрия. Метаболический синдром является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы. Частота возникновения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома возрастает в 2–3 раза, что обусловлено усугублением инсулинорезистентности, возрастанием продукции андрогенов яичниками, формированием стойкой ановуляции, вследствие чего происходит прогрессирование патологических изменений в эндометрии и отмечается накопление продуктов углеводного обмена, обладающих антипролиферативным действием. Роль ожирения как фактора риска возникновения рака тела матки в репродуктивном возрасте более значима, чем в менопаузе.

Ключевые слова: рак эндометрия, метаболический синдром.

### METABOLIC SYNDROME, INTERRACTION WITH ENDOMETRIAL CARCINOGENESIS

A.L. Chernyshova, L.A. Kolomiets, N.V. Bochkareva, O.N. Asadchikova

*Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk*

The review presents the modern concept on the relationship between metabolic syndrome and endometrial cancer. Metabolic syndrome is one of the main risk factors for cardio-vascular diseases, carbohydrate metabolism injury and reproductive system pathology. The incidence of endometrial cancer is 2–3 times more frequent with the evidence of metabolic syndrome. It is caused by aggravation of insulinoreistance, increase in androgen production by ovaries, and formation of stable anovulation resulting in progression of pathological changes in the endometrium and accumulation of carbohydrate metabolic products with anti-proliferative action. The role of obesity as a risk factor for development of uterine body cancer is more significant in reproductive age than in menopause.

Key words: endometrial cancer, metabolic syndrome.

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является мировой медико-социальной проблемой, что обусловлено широким распространением данного симптомокомплекса в популяции [1–3, 32]. На I Международном конгрессе по предиабету и МС (Берлин, 2005 г.), оценивая результаты национальных исследований, австралийский ученый Поль Зиммет назвал МС пандемией XXI века [32]. Предполагается, что 25–35 % населения в России и западных странах страдают от метаболического синдрома. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет приблизительно 43 % [3, 6, 14]. Следует также отметить, что МС является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы. Это приводит к тяжелым сопутствующим заболеваниям, снижению трудоспособности и сокращению продолжительности жизни больных [14, 15, 32].

Неблагоприятное влияние метаболических нарушений на развитие сердечно-сосудистой патологии и репродуктивной системы ранее констатировалось многими авторами и описывалось разными терминами: синдром «благополучного состояния» (Mehnert H., 1964); полиметаболический (Grepaldi G., 1965); синдром X (Reaven G., 1989); смертельный квартет (Kaplan N., 1989); гормонально-метаболический (Bjorntorp, 1991); инсулинорезистентности (DeFronzo R., 1991); генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь (Resnick L., 1993); смертельный секстет (Enzi G., 1994); метаболическая петля (Волкова Э.Г., 1998); метаболический синдром X (Зимин Ю.В., 1998).

Чаще других в научной литературе употребляются термины «метаболический синдром» и «синдром инсулинорезистентности». Еще в 1922 г. Г.Ф. Ланг обратил внимание на частое сочетание гипертонической болезни, сахарного диабета, ишемической болезни сердца,

ожирения, нарушения липидного и пуринового обменов. В 1948 г. Е.М. Тареев установил возможность развития артериальной гипертензии на фоне избыточной массы тела и гиперурикемии [2, 7, 8]. В 1980 г. немецкие ученые М. Hanefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром». Приоритет в описании МС принадлежит G. Reaven, который в 1988 г. описал так называемый синдром X, объединяющий по механизмам возникновения артериальную гипертензию, инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), дислипидемию и атеросклероз. Как полагают, именно инсулинорезистентность и компенсирующий ее гиперинсулинизм являются основным патогенетическим звеном развития МС [1, 2, 17].

В 1998 г. рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами МС признала следующий симптомокомплекс: висцеральное (абдоминальное) ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или ИНСД, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения гемостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия.

В настоящее время понятие МС расширяется, в него стали включать гиперандрогению у женщин, гиперлептинемию, лептинорезистентность, гипертрофию миокарда, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, наличие оксидативного стресса, провоспалительный статус, протромботический статус (повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1)) [15, 16]. В начале 90-х годов появились данные о метаболических нарушениях у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Речь идет о развитии гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними таких заболеваний, как ИНСД и сердечно-сосудистые заболевания [18]. Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте. В частности, было показано, что СПКЯ часто сопутствует инсулинорезистентность и как следствие – компенсаторная гиперинсулинемия независимо от массы тела [17, 20, 26].

### Критерии метаболического синдрома

Ранее существующие критерии постановки диагноза МС, предложенные ВОЗ, экспертами образовательной программы США по холестерину, Американской ассоциацией эндокринологов, несколько отличались друг от друга в перечне комплекса симптомов МС и показателях. В апреле 2005 г. International Diabetes Federation (IDF) определила единые критерии постановки диагноза «метаболический синдром» [32]. Согласно рекомендациям IDF обязательным критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих 4 факторов:

- повышение триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;

- снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение;

- повышение АД: систолического (САД) более 130 мм рт. ст. или диастолического (ДАД) более 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;

- повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет II типа.

Помимо исследования основных диагностических критериев, IDF consensus group рекомендует исследование дополнительных метаболических параметров, ассоциированных с МС, включающих: оценку нарушения распределения жировой ткани (распределение общего жира, распределение центрального жира, биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин, содержание жира в печени); атерогенную дислипидемию (апопротеин В, не-ЛПВП, мелкие частицы липопротеидов низкой плотности), дисгликемию (ОГТТ); инсулинорезистентность (уровень инсулина/проинсулина натощак), НОМА-IR, ИР по минимальной модели Бергмана, повышенный уровень свободных жирных кислот (натощак и при ОГТТ), М-объем (клемп-метод)); сосудистые нарушения, связанные с повышением АД (исследование эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурия); провоспа-

лительный статус (повышенный С-реактивный белок, повышенные воспалительные цитокины – фактор некроза опухолей, интерлейкин - 6); протромботический статус (фибринолитические факторы (тканевый активатор пламиногена и т.д.), факторы свертывания (фибриноген и т.д.). Исследование этих факторов позволит со временем модифицировать диагностические критерии МС, а также предоставит дополнительные клинические данные по различным этническим группам [6, 31].

### **Ожирение как составляющий компонент метаболического синдрома, взаимосвязь с состоянием репродуктивной системы**

Известно, что жировая ткань выполняет не только традиционные физиологические функции, направленные на хранение энергии, регуляцию теплообмена и защиту, но и является своеобразной эндокринной железой, клетки которой – адипоциты, активно секретирующие разные гормоны (лептин, резистин, адипонектин и др.), и цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.), – регулируют ряд физиологических процессов [24, 28]. В настоящее время ожирение рассматривается в качестве одной из основных причин нарушений функции репродуктивной системы у женщин. Роль ожирения в генезе репродуктивной дисфункции была доказана во многих исследованиях [5, 6, 12, 23, 29].

О тесной взаимосвязи количества жировой ткани и функционирования репродуктивной системы свидетельствует тот факт, что масса тела является критическим фактором, регулирующим половое развитие [6]. У девочек с ожирением наблюдается более раннее наступление первой менструации, имеется риск преждевременного полового созревания. Объем жировой ткани определяет возраст наступления первой менструации [12]. Если происходит чрезмерное уменьшение количества жировой ткани и возникает дефицит массы тела (в результате физических нагрузок или нарушения режима питания), возможно исчезновение самостоятельных менструаций, т.е. развитие аменореи [13]. Механизмы влияния жировой ткани на репродуктивную функцию не получили однозначной трактовки [5, 30].

Одним из основных гормонов жировой ткани является лептин, который играет ключевую роль в гомеостазе энергии, сигнализируя головному мозгу о запасах энергии [15, 19, 25]. У больных с ожирением отмечается повышение уровня этого гормона, которое не сопровождается развитием ожидаемого эффекта (снижением потребления пищи и увеличением затрат энергии). Нарушение функции лептина и резистина сопряжено со значительным увеличением секреции инсулина поджелудочной железой. При этом снижается биологическое действие инсулина, развивается инсулинорезистентность (ИР), что ведет к развитию сахарного диабета второго типа [24, 27, 30]. Нарушение биосинтеза и секреции лептина, а также утрата им способности оказывать биологическое действие могут вызывать репродуктивную дисфункцию. Так, избыток лептина может оказывать негативное влияние на выработку гонадотропинов, в результате чего подавляется созревание доминантного фолликула в яичниках и блокируется овуляция [14, 15].

Известно, что увеличение массы жировой ткани выше нормы на 20 % и более приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [26, 30]. Ожирение, особенно андройдного типа, является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении, при этом более чем у 1/3 женщин может сформироваться синдром поликистозных яичников (СПКЯ), который является основной причиной нерегулярного ритма менструаций, эндокринного бесплодия, гирсутизма, алопеции, себореи и акне, развития гиперпластических изменений в эндометрии [27]. Возникновению поликистозных яичников при ожирении, с одной стороны, может способствовать усиленное превращение эстрогенов в андрогены в стромальных клетках жировой ткани, что сопровождается возникновением гиперандрогении [30]. С другой стороны, при ожирении развиваются ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. Как известно, инсулин не только регулирует уровень глюкозы в сыворотке крови, но и оказывает влияние на функцию гипофизарно-яичниковой системы [7, 9, 31]. Под его воздействием усиливается стероидогенез в яичниках (в меньшей степени – в надпочечниках), соответственно, увеличивается продукция

мужских половых гормонов. Избыточное количество инсулина, характерное для женщин с ожирением, блокирует выработку в печени белков, связывающих половые стероидные гормоны [21]. Вследствие этого увеличивается уровень биологически активных фракций андрогенов, способных усиливать рост волос, что приводит к гирсутизму [17, 18].

Частота нарушений менструальной функции у женщин с избыточной массой тела достигает 70 %. Основой для их формирования служат хроническая ановуляция, яичниковая гиперандрогения, часто приводящая к формированию СПКЯ, а развивающаяся на этом фоне гиперэстрогения – к пролиферативным процессам эндометрия [5, 27, 28].

В норме около 95–97 % половых стероидов находится в связанном состоянии в комплексе с глобулином, связывающим половые стероиды (ПССГ) [2, 25, 29]. В условиях гиперинсулинемии, являющейся результатом инсулинорезистентности, в печени снижается синтез белков-переносчиков гормонов, в частности ПССГ, а также белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФРСБ). В результате в крови увеличиваются биологически доступные фракции андрогенов, в основном тестостерона, эстрадиола, инсулиноподобных факторов роста (ИФР), что приводит к повышению их биологического воздействия на органы и ткани [2, 17, 28].

Обладая сродством к рецепторам ИФР I типа, инсулин, совместно с ИФР-I, в клетках теки и стромы яичников способствует усилению лютеинизирующего гормона (ЛГ) – зависимо-го синтеза андрогенов в яичниках, повышая активность цитохрома P-450c17a, основного регулятора андрогенеза в яичниках и надпочечниках [26, 30]. Повышенные уровни свободного тестостерона и андростендиона, активация андрогенеза в яичниках приводят к атрезии фолликулов, способствуя развитию хронической ановуляции [6, 26].

Помимо накопления стероидных гормонов, в жировой ткани идет активная их конверсия. Под действием ароматазы жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены, главным образом андростендиона в эстрон. Если у женщин с нормальной массой тела лишь около

1% андростендиона конвертируется в эстрон, то при ожирении его конверсия увеличивается в 10 раз [16, 31].

Таким образом, при метаболическом синдроме, особенно при абдоминальном фенотипе ожирения, за счет повышения концентрации эстрогена и фракции биодоступного эстрадиола развивается относительная гиперэстрогения [5, 31]. Длительное монотонное воздействие эстрогенов на эндометрий при дефиците прогестерона и отсутствии его нормальной секреторной трансформации способствует развитию пролиферативных процессов в эндометрии [3, 15]. В то же время под воздействием повышенных концентраций эстрогена в эндометрии увеличивается экспрессия ИФР-I, а пониженный уровень связывающих белков увеличивает биодоступность этого фактора роста. Инсулин и ИФР-I способны напрямую, без участия эстрогенов, стимулировать пролиферацию эндометрия [24, 32]. Кроме того, и ИФР-I, и эстрогены могут одновременно активировать ранние ответы некоторых онкогенов, участвующих в регуляции клеточного роста, что указывает на синергизм их действия в индукции клеточной пролиферации. Таким образом, ИФР-I поддерживает эстрогензависимую пролиферацию, а в условиях гиперэстрогении участвует в формировании пролиферативных процессов в эндометрии [4].

#### **Метаболический синдром и рак эндометрия**

Больные с метаболическим синдромом в большей степени, чем в популяции в целом, предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований [3, 5]. Риск возникновения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома возрастает в 2–3 раза. Это обусловлено усугублением инсулинорезистентности, возрастанием продукции андрогенов яичниками, формированием стойкой ановуляции и, как следствие – прогрессированием патологических изменений в эндометрии [11, 12], кроме того, отмечается накопление продуктов углеводного обмена (например, метилглиоксаля), обладающих антипролиферативным действием [6, 11, 23].

В то же время изучение гормональных аспектов патогенеза рака тела матки на современном уровне касается выяснения характера наруше-

ний гормональной регуляции на периферии, приводящих к увеличению эстрогенного пула и избыточной стимуляции эстрогенчувствительных тканей матки [12, 15, 30]. Наибольшее внимание при этом уделяется исследованию половых гормонов эстрогенного и прогестинового ряда, в меньшей степени гонадотропинов и андрогенов, и почти не освещен вопрос состояния энергетического статуса больных [14, 26].

Влияние эндокринной системы на процессы образования опухолей было обнаружено еще до появления самого термина «гормон». Это произошло в 1896 г., когда британский хирург Г. Битсон, удалив яичники у больных раком молочной железы, добился регресса опухолей и тем самым доказал зависимость роста последних от субстанций, продуцируемых половыми железами [14]. Впоследствии канцерогенный эффект эстрогенов был установлен и для других гормонозависимых органов. В настоящее время участие эстрогенов в развитии неопластических процессов в тканях женской репродуктивной системы (эпителии молочных желез, эндометрия и шейки матки) общепризнано и рассматривается как один из ведущих факторов их возникновения.

В 1979 г. Я.В. Бохманом и соавт. была разработана концепция, не утратившая своей актуальности и в настоящее время, согласно которой существует два патогенетических варианта развития гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и рака эндометрия [5, 11]. В основе первого патогенетического варианта лежит длительная стимуляция эндометрия эстрогенами при отсутствии или недостаточности антипролиферативного влияния прогестерона. По данному сценарию гиперплазия эндометрия развивается у большинства пациенток (60–70 %), чаще в репродуктивном возрасте, и сочетается с нарушениями жирового и углеводного обмена [6, 10]. Согласно современным представлениям ожирение является независимым фактором риска развития ГПЭ и рака эндометрия, что обусловлено рядом патогенетических механизмов, в том числе инсулинорезистентностью [18, 22].

Среди факторов риска развития рака тела матки обращают на себя внимание малое число родов или бесплодие, ожирение, поздняя

менопауза, раннее менархе, поздние первые роды [11, 23, 26]. Многие исследователи до сих пор отводят основную роль в патогенезе заболевания избыточной эстрогенной стимуляции эндометрия, сочетающейся с недостаточностью прогестерона. Подобное мнение высказывалось уже более 50–60 лет тому назад, и, хотя появился ряд новых фактов, лежащих за пределами такой точки зрения, эстрогенная концепция тем не менее сохраняет ведущее значение [1, 19]. С позиций этой концепции могут быть объяснены, например, связь возникновения болезни с бесплодием (через частые ановуляторные циклы), ожирением (через усиленную экстрагонадную продукцию эстрогенов), поликистозом яичников (через свойственное ему избыточное образование предшественника эстрогенов андростендиона) и т.д., хотя в двух последних случаях патогенетическая связь нередко расценивается и иначе (в частности, через феномен гиперинсулинемии и инсулинорезистентности) [13]. Как полагают, избыточное влияние эстрогенов в условиях дефицита прогестерона может приводить к гиперплазии эндометрия, которая, несмотря на свою обратимость, способна прогрессировать в атипичский вариант, в 20–25% случаев предрасположенный к превращению в аденокарциному [11, 23, 24]. В то же время даже те, кто являются сторонниками эстрогенной концепции, подчеркивают, что корреляция между интенсивностью пролиферации эндометрия и концентрацией эстрогенов в крови имеется лишь до определенного значения последней. Избыточным эффектом эстрогенов объясняется, в частности, и то увеличение риска развития рака эндометрия, которое наблюдается у женщин, страдающих ожирением. Естественно, что ключевая роль в трактовке данной ситуации традиционно отдается усилению внегонадного эстрогенообразования [2, 3, 29]. Существенно, что роль ожирения как фактора риска возникновения рака тела матки в репродуктивном возрасте более значима, чем в менопаузе [13, 19, 21]. Клинические проявления ожирения, как известно, тоже варьируют: верхний тип жировотложения, с присущей ему инсулинорезистентностью и иными эндокринно-обменными нарушениями (включая гиперлептинемию), встречается у женщин, предрасположенных

к развитию рака эндометрия [13, 20]. Повышение уровня лептина в крови, как правило, коррелирует с массой тела и в этом смысле вряд ли имеет самостоятельное значение, однако способность этого гормона, продуцируемого жировой тканью, препятствовать овуляции и выработке прогестерона в яичниках [1, 15, 23], несомненно, должна приниматься во внимание при оценке анализируемой проблемы. Следовательно, только комплексный подход с учетом сложных метаболических взаимоотношений между различными гормонами возможности их взаимопревращения и взаимовлияния позволяет углубить представление об эндокринных факторах, способствующих возникновению рака тела матки и предотвращающих его развитие [11, 13, 21].

Вопрос о частоте метаболического синдрома у больных раком эндометрия смыкается с целым рядом чисто практических проблем: вопросами диагностики, особенностями клинического течения РЭ (рецидивирование, выживаемость), влиянием на выбор тактики и эффективность лечения. По данным ряда авторов, у больных раком тела матки с метаболическим синдромом отмечается менее благоприятная реакция на гормонотерапию за счет изменений в рецепторном статусе [3, 8, 23]. Не изучено влияние лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком тела матки на проявление метаболического синдрома. В то же время известно, что лучевая терапия является потенциальным модификатором углеводного обмена вследствие усиления воспалительного и оксидантного стресса, гиперкоагуляции, вазоконстрикции и повреждения митохондриальной функции [8]. Кроме того, наличие метаболического синдрома существенно повышает риск рецидивов и смертности у больных раком эндометрия, что связано с угнетением иммунологической реактивности, противоопухолевой резистентностью, более выраженным повреждением ДНК, влиянием на процессы ангиогенеза и метастазирования, а также индукцию дополнительной, ассоциированной с нарушениями углеводного обмена, коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологии [12, 13].

Таким образом, рак эндометрия на фоне метаболического синдрома – это сложная комплексная проблема, которая требует даль-

нейшего изучения как клинических, так и патогенетических аспектов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анцифиров М.Б. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. академика РАМН И.И. Дедова. М., 2000. С. 53–61.
2. Беляков Н.А., Мазуров В.И. Ожирение. СПб.: СПбМАПО, 2003.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. 2001. Т. 9, № 2. С. 56–62.
4. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2002.
5. Глазкова О.Л., Топольская И.В., Подзолкова Н.М. Динамика метаболического синдрома у больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия на фоне гормональной терапии // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сб. научных материалов / Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Серова. 2001–2002. Т. 1, № 1. С. 146–147.
6. Григорян О.Р. Современные принципы коррекции метаболического синдрома у женщин в период постменопаузы // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 9. С. 45–47.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 3–9.
8. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение: Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // Consilium Medicum. 2004. Т. 6, № 9. С. 21–23.
9. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 9. С. 725–733.
10. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 7. С. 451–458.
11. Кондриков Н.И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов // Практическая гинекология. 1999. № 1. С. 1–4.
12. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. Челябинск: ЗАО «Челябинская Межрайонная типография», 2001.
13. Кузнецова И.В., Томилова М.В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде // Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии. 2006. Т. 4, № 5. С. 58–63.
14. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003.
15. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 17. С. 130–138.
16. Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пишеничкова Т.Б. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины // Consilium Medicum. 2006. Т. 8, № 6. С. 24–26.
17. Манухин И.Б., Геворкян М.А. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. 1999. № 4. С. 7–13.
18. Подзолкова Н.М., Подзолов В.И., Дмитриева Е.В., Никитина Т.И. Формирование метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики // Гинекология. 2004. Т. 6, № 4. С. 12–15.
19. Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 9. С. 725–733.

20. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Практическая гинекология: клинические лекции: Лечение ожирения как аспект улучшения демографической ситуации // *Consilium Medicum*. 2007. Т. 9, № 6. С. 722–724.
21. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 139–153, 155–158, 274–275, 285–330.
22. Тиканова В.В. Дифференцированное лечение больных с нарушениями менструального цикла на фоне ожирения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
23. Топольская И.В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 20 с.
24. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины // *Гинекология*. 2005. Т. 1, № 7. С. 51–53.
25. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // *Consilium medicum*. 2002. Т. 4, № 11. С. 587–592.
26. Чернуха Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин // *Consilium Medicum*. 2007. Т. 9, № 6. С. 115–118.
27. Balen A.H. Polycystic ovary syndrome. London and New York: «Taylor&Francis», 2005.
28. Eckel Robert H. Obesity: mechanisms and clinical management. Philadelphia.: LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS, 2003. P. 378–398.
29. Caprio M., Fabbrini E., Andrea M. et al. // *Trends Endocrin Met.* 2001. Vol. 12, № 2. P. 65–72.
30. Nestler J. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Vol. 24, № 2. P. 71–73.
31. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // *J. Clin. Investigation*. 2004. Vol. 114, № 12. P. 1752–1761.
32. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Scheen A. Late breaking clinical trials // *Abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association*. 2005. San Diego, California, USA. A. 163.

Поступила 9.06.08