

## Диета и эндометриоз. Обзор литературы

*К. Н. Арсланян, Л. В. Адамян, О. Н. Логинова, Э. И. Харченко*

Эндометриоз — это гормонозависимое хроническое воспалительное гинекологическое заболевание, вызывающее симптомы тазовой боли, влияющие на физическое, психическое и социальное благополучие женщин репродуктивного возраста [1–3].

Несмотря на высокую распространенность, которая по оценкам составляет от 6% до 10% [3–5], и признанное экономическое бремя, связанное с этим заболеванием [6–8], его этиология остается во многом еще не изученной. Роль питания в определении становления и прогрессирования эндометриоза в последнее время стала предметом интереса, главным образом из-за наблюдения, что некоторые физиологические и патологические процессы, связанные с этим заболеванием, такие как воспаление, активность эстрогенов, менструальная цикличность, хлорорганическая нагрузка и метаболизм простагландинов, могут быть подвержены влиянию диеты [9].

Зависимость заболевания от эстрогенов особенно актуальна в этом контексте. В других условиях, в которых гормоны играют специфическую роль, таких как молочные железы [2, 10–12] и рак эндометрия [3, 9, 13–15], научные исследования показали, что диета и избыток жиров могут сильно влиять на заболеваемость. Специфические привычные диетические схемы, по-видимому, оказывают умеренное влияние на некоторые маркеры воспаления, которые, как было показано, увеличиваются при эндометриозе [3, 12]:

- 1) полихлорированные дифенилы, которые склонны к биоаккумуляции, в частности в липидах (мясо, печень и молочные продукты) [14];
- 2) пестициды/инсектициды, которые могут поступать в организм через потребление загрязненных овощей и фруктов [16], — было предложено в качестве факторов риска развития эндометриоза с начала 1990-х годов [17].

На этих основаниях литература о роли диеты в риске эндометриоза систематически пересматривается, оценивая как питательные вещества, так и группы продуктов питания, с целью выявления потенциальных модифицируемых факторов риска заболевания.

В электронных базах данных MEDLINE (с 1966 по 2018 г.), EMBASE (1985 по 2018 г.) и Science Citation Index Expanded (с 1945 по 2018 г.) осуществлялся поиск по медицинским рубрикам терминов «диета», «питание», «витамины», «жиры», «овощи», «кофе», «кофеин», «мясо», «рыба», «молочные продукты» или «фрукты» в сочетании с «эндометриозом». Рассматривались только те публикации, которые были опубликованы в виде полнотражных статей и на английском языке. При наличии нескольких опубликованных отчетов по одному и тому же исследованию включался только тот, в котором содержалась наиболее подробная информация. Обзорные статьи рассматривались только в том случае, если были представлены и оригинальные данные. Тезисы докладов научных совещаний не включались. Для каждого исследования была извлечена следующая информация: фамилия первого автора; год публикации; страна происхождения; количество субъектов и случаев; дизайн исследования; категория количества потребляемых питательных веществ. Информация о потенциальной роли рассматриваемых питательных веществ была представлена в соответствии с тем способом, в котором результаты были представлены в оригинальных работах. Учитывая скудость представленной до сих пор информации, результаты, полученные при потреблении конкретных продуктов питания, иногда описывались и обсуждались вместе с теми, кто сообщал об основных питательных веществах, содержащихся в них (например, красное мясо и насыщенные жиры). Объединенная оценка не рассматривалась, поскольку клиническая (исследуемые популяции), методологическая (частотная классификация воздействия) и статистическая (корректировка на смешивающие факторы) неоднородности присутствуют во всех исследованиях. Поэтому, чтобы избежать ошибочных выводов, результаты этого систематического обзора представлены с использованием более качественного подхода.

Информация о потреблении пищи была собрана с помощью опросников по выявлению частоты потребления продуктов питания в семи исследованиях, в то время как в одном исследовании опросник был сосредоточен на потреблении кофеина и алкоголя. Простые вопросы «нет» или «да» использовались в одном исследовании для оценки потребления кофе [18]. Следует учитывать, что выявленные исследования характеризуются выраженными различиями в категоризации экспозиции, аналитических подходах, фенотипах заболеваний, рассматриваемых питательных веществах и общем методическом оформлении. Все эти аспекты следует учитывать при интерпретации противоречивых результатов, полученных в ходе различных исследований. Дизайн исследования, представленные результаты основаны на исследованиях «случай-контроль». Было выявлено только одно когортное проспективное исследование [19]. Ретроспективный сбор продуктов питания затруднен, особенно при длительно протекающих заболеваниях. Женщины с эндометриозом обычно испытывают 6–10-летнюю задержку между появлением симптомов и окончательным диагнозом, и болезнь может прогрессировать [1, 20]. Они могли изменить свои диетические привычки в начале заболевания, или их диета могла повлиять на болевые ощущения, лежащие в основе заболевания и требующие постановки диагноза.

Диетическая информация собиралась различными методами в различных исследованиях, поэтому трудно сравнивать результаты различных исследований. Кроме того, различная структура питания в различных странах является хорошо известной проблемой эпидемиологии питания. Например, фрукты и овощи, потребляемые в Италии или на юге Европы, в целом импортируются из других стран лишь в незначительной доле, что сокращает расстояние между районом производства и розничными рынками, продолжительность хранения и степень использования пестицидов [21]. Точно так же молочные продукты, потребляемые в США, отличаются от тех, что потребляются в Европе, методы производства, а также количество жира в готовых продуктах сильно различаются [22]. Это может частично объяснить противоречивые результаты, связанные с потреблением овощей и фруктов или молочных продуктов, при сравнении итальянского исследования Parazzini и соавт. [3–4, 23] и американского исследования Trabert и соавт. [24–26]. Кроме того, традиционно средиземноморская диета включает оливковое масло в больших количествах, чем типичная североамериканская диета, в то время как очень высокие уровни потребления мяса и сахара распространены в США [22]. Эти различия могут повлиять на сопоставимость результатов исследований, проведенных в разных странах. Кроме того, может быть трудно выделить отдельные эффекты отдельных продуктов питания [20, 21]. Оливковое масло является основным заправочным жиром для овощей в соответствии со средиземноморской традицией [27]. В большинстве исследований диета оценивалась с помощью опросников частоты приема пищи, которые характеризуются некоторой слабостью. Показатели частоты потребления пищевых продуктов ограничены в своей способности собирать сложную информацию из-за практических ограничений, присущих печатным форматам опросников. В частности, они представляют собой среднее количество приемов пищи, собранных в разные сезоны, и периоды с ограниченной информацией о размерах порций и способах приготовления пищи. Эти критические замечания можно применить, например, к Parazzini и соавт. [19, 20, 28]. Были предложены некоторые стратегии для новой эпидемиологической практики в крупных когортных исследованиях. Эти стратегии включают в себя возможность использования преимуществ современных технологий для повышения достоверности диетической оценки или использования многодневных продовольственных записей [29, 30]. Однако в контексте эндометриоза, при котором обычно проходит много лет между появлением симптомов и окончательным диагнозом, применение этих перспективных стратегий представляется очень трудным.

Было показано, что диагноз эндометриоза чаще встречается среди женщин более высокого социального класса и более образованных [3, 31], которые могли бы уделять больше внимания незначительным проблемам со здоровьем, но также могли бы иметь более ориентированное на здоровье отношение к диете и привычкам образа жизни. Более пристальное внимание к здоровью может способствовать диагностике эндометриоза, что приводит к неправильной оценке реальной связи с факторами питания. Только два исследования из числа выявленных были скорректированы с учетом факторов, связанных с социальным статусом.

Другой основной методологической проблемой в эпидемиологии питания является оценка влияния конкретных компонентов рациона с постоянными калориями (например, большее потребление красного мяса означает, что что-то еще в рационе должно быть уменьшено, например фрукты или овощи) или, если калории не поддерживаются постоянными, необходимо установить, как и в какой степени это может повлиять (например, большее потребление красного мяса означает не уменьшение чего-то еще, а скорее дополнительный/большой источник пищи). Все эти аспекты не были последовательно проанализированы в опубликованных работах. Несколько предыдущих исследований показали обратную зависимость между риском эндометриоза и индексом массы тела [32, 33]. По этой причине поправка на общее потребление энергии может иметь решающее значение, но очень немногие исследования обеспечили эту поправку. В целом различные методы коррективки, используемые в различных исследованиях, могут объяснить некоторые несоответствия, наблюдаемые в сообщаемых результатах. Выделенные популяции потенциальных предубеждений также могут быть обусловлены различным выбором контрольных групп в рассматриваемых исследованиях. Некоторые исследования [7, 34] включали женщин с миомой матки или необъяснимым бесплодием в качестве контроля, и недавно было показано, что на эти состояния влияет потребление некоторых питательных веществ [35–37]. Обратная связь между потреблением овощей и фруктов и риском развития ряда заболеваний является одним из наиболее распространенных факторов в диетической эпидемиологии [38]. В двух исследованиях была проанализирована связь между потреблением зеленых овощей и фруктов в неделю или день и риском развития эндометриоза [3, 24]. В итальянском исследовании «случай-контроль» потребление зеленых овощей и фруктов было обратно связано с риском развития эндометриоза [3].

Данные анализировались с учетом количества порций в неделю. Значительное снижение риска возникло при высоком потреблении зеленых овощей и свежих фруктов. Ассоциации были в целом последовательными даже после коррективки на смешивающие факторы. В исследовании «случай-контроль», проведенном Trabert и соавт. [24], роль диеты, богатой зелеными овощами и фруктами, была проанализирована с учетом количества порций в день аналогично итальянскому исследованию «случай-контроль». Увеличение количества порций фруктов в день ассоциировалось с повышенным риском заболевания (две или более против одной или менее порций в день), но никакой ассоциации с овощами не возникало [24]. Интересно, что овощи (в частности, зеленые овощи) содержат фолаты, метионин и витамин B<sub>6</sub>, которые участвуют в «питательной геномике» [39]. Критическим в этом контексте является группа питательных веществ, обычно называемых липотропами, которая включает метионин, холин, фолиевую кислоту и витамин B<sub>6</sub>, которые могут воздействовать на геном человека, изменяя экспрессию генов или генных продуктов, и могут влиять на метилирование ДНК [40]. Все составы «липогенных метил-дефицитных диет»

(т. е. дефициты холина, метионина-холина или метионин-холина-фолиевой кислоты) провоцируют ряд сходных молекулярных изменений, включая изменение липидного обмена, окислительный стресс и ряд эпигенетических нарушений, которые могут привести к прогрессирующему повреждению тканей, способствующему развитию первичных опухолей [41]. На самом деле эпигенетические аномалии и aberrантные паттерны ДНК-метилирования также предполагаются вовлеченными в эндометриоз [42]. С другой стороны, овощи, но особенно фрукты, могут содержать хлорорганические соединения [16], которые, в свою очередь, были положительно связаны с риском развития эндометриоза [43]. В пяти [17, 43–46] из 10 исследований, посвященных липофильным химическим веществам окружающей среды и эндометриозу, у женщин с эндометриозом наблюдались значительно более высокие концентрации, чем у женщин без эндометриоза, но результаты не были последовательными [24]. Хлорорганические соединения, как полагают, влияют на гормональные пути, поскольку они, как было показано, оказывают плеiotропные эффекты через эстрогенные и андрогенные рецепторы [47]. Необходимы дополнительные данные, чтобы выяснить, может ли развитие эндометриоза зависеть от таких питательных веществ, как овощи, которые поставляют или регенерируют метильные группы. Точно так же, поскольку невозможно сделать какие-либо выводы из связи между потреблением фруктов и эндометриозом, влияние воздействия хлорорганических соединений на развитие эндометриоза через прием загрязненных пищевых продуктов остается неясным. В четырех исследованиях конкретно рассматривалась роль отдельных микроэлементов, содержащихся в овощах и фруктах, в частности фолатов, каротиноидов и витаминов А, Е и С, в риске развития эндометриоза [24, 28, 48, 49].

## Фолаты

Не выявлено ассоциации между потреблением фолатов и риском развития эндометриозных кист яичников в исследованиях «случай-контроль», в том числе 280 случаев таких кист [48]. Аналогично, Traberg и соавт. не обнаружили статистической связи между эндометриозом и общим потреблением фолатов [24], и в том же исследовании не было обнаружено никакой связи между потреблением витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и ниацина. Витамин А присутствует только в продуктах животного происхождения, таких как печень, почки, жирная рыба и молочные продукты, но также может быть преобразован эндогенно из своего пищевого предшественника β-каротина, содержащегося в основном в зеленых листовых и желтых овощах и оранжевых фруктах. Таким образом, провитамины А (каротиноиды) из растений являются дополнительным основным диетическим источником витамина А для большинства населения мира [50]. В целом потребление β-каротина или витамина А статистически не ассоциировано с риском развития эндометриоза [24, 48, 49]. В итальянском исследовании потребление печени или моркови, двух важных источников витамина А, было проанализировано в связи с риском развития эндометриоза и не было выявлено никакой связи с потреблением печени, хотя число субъектов, сообщивших о потреблении печени, было низким. Что касается моркови, то представленные данные о потенциальном снижении риска были неоднозначными [3]. Потребление витамина А было значительно ниже у пациенток с эндометриозом в исследовании Mier-Cabrera и соавт. [28]. Потребление витамина А составило  $110 \pm 23\%$  от рекомендуемой суточной нормы потребления у пациенток с эндометриозом по сравнению с  $163 \pm 45\%$  в контроле ( $p < 0,05$ ) [28]. Данные о витаминах С и Е также противоречивы. Прием витамина С и витамина Е не был связан с риском развития эндометриоза в трех исследованиях [24, 43, 51]. В исследовании Mier-Cabrera и соавт. [28] было продемонстрировано более низкое потребление витаминов С и Е у пациенток с эндометриозом.

## Потенциальная биологическая связь между витаминами и эндометриозом

Витамины, в частности С и Е, оказывают мощное антиоксидантное действие на перекисное окисление липидов (ПОЛ). Цепная реакция ПОЛ может быть инициирована многими активными формами кислорода (АФК), производимыми различными источниками. ПОЛ способствует развитию и прогрессированию хронических заболеваний с воспалительным компонентом [24]. Кроме того, была также описана новая роль АФК как второго мессенджера клеточной пролиферации, поскольку нормальная клеточная пролиферация коррелировала с продукцией эндогенных АФК через активацию связанных с ростом сигнальных путей, включая активированную митогеном протеинкиназу ERK1/2 [15]. Эти наблюдения ставят вопрос о том, существует ли причинно-следственная связь между окислительным стрессом и заболеванием. Если это так, то антиоксидантная терапия должна оказаться полезной при хронических воспалительных и пролиферативных заболеваниях [24]. Установлено также, что маркеры окислительного стресса повышены в сыворотке крови и перитонеальной жидкости больных эндометриозом [9, 52]. Известная корреляция между АФК и пролиферацией клеток, наряду с повышенной продукцией АФК в ответ на хроническое воспаление при эндометриозе, предположила возможную роль АФК в регуляции пролиферации эндометриотических клеток. На самом деле эндометриозная клеточная пролиферация и активация ERK1/2 отменяются молекулой антиоксиданта N-ацетилцистеина как *in vitro*, так и в мышинной модели эндометриоза [53]. В соответствии с этими наблюдениями Миер-Кабрера и др. [28] исследовали действие высокоокислительной диеты (витамины А, С и Е) у пациенток с эндометриозом в течение 4 месяцев и показали положительный эффект за счет уменьшения маркеров окислительного стресса и улучшения активности антиоксидантных ферментов и концентрации витаминов в периферической крови. Эти эффекты не наблюдались у женщин, получавших контрольную диету [28]. Наконец, возможно, что антиоксидантное действие витаминов может уменьшить клинические последствия эндометриоза. Окислительный стресс также был связан с бесплодием [54]. Однако в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании, включавшем 44 женщины с

эндометриозом, влияние на фертильность батончика, содержащего витамины С и Е (343 и 84 мг/сут соответственно), даваемого в течение 6 месяцев, было сопоставлено с плацебо, и никакого эффекта не возникло, поскольку частота беременности составила 19% в группе витаминов и 12% в группе плацебо [23]. Взаимосвязь между потреблением пищевых жиров и риском развития эндометриоза была проанализирована в пяти исследованиях «случай-контроль» и в когортном исследовании. Результаты, полученные в отношении общего потребления жиров, плохо определены [4, 48], поэтому различные типы жиров и различные жиродержащие продукты будут рассмотрены для того, чтобы лучше рассмотреть эту конкретную тему.

### **Красное мясо и насыщенные жиры**

В трех исследованиях был проведен анализ риска развития эндометриоза в зависимости от количества порций мяса в неделю или потребления сливочного масла [3, 53], которые считаются основными источниками насыщенных жиров. В итальянском исследовании «случай-контроль» риск эндометриоза был значительно выше у женщин, сообщавших о более высоком потреблении мяса и ветчины. Однако не выявлено никаких взаимосвязей с приемом масла [3]. В бельгийском клиническом исследовании «случай-контроль» потребление сливочного масла, но не мяса было незначительно связано с риском перитонеального эндометриоза в нескорректированном анализе [55]. В исследовании «случай-контроль», проведенном Trabert и соавт. [19], не было выявлено связи между риском развития эндометриоза и количеством порций красного мяса в неделю [3]. Насыщенные жиры и животные жиры не были достоверно связаны с риском развития эндометриоза в исследованиях, посвященных конкретным питательным веществам [56, 57]. Однако этот аспект нуждается в дальнейшем изучении, учитывая, что диета, характеризующаяся высоким потреблением красного мяса, умеренно связана с концентрациями эстрадиола и эстрогена сульфата [58], и, как следствие, его потребление может непосредственно влиять на концентрацию циркулирующих стероидных гормонов в организме человека [6] и, в конечном счете, на поддержание заболевания.

### **Оливковое масло и мононенасыщенные жиры**

Оливковое масло является основным источником мононенасыщенных жиров в средиземноморских странах. Другие источники мононенасыщенных жиров включают красное мясо, цельные молочные продукты, орехи, сало, кунжутное масло, кукурузное масло, попкорн, цельнозерновые и пшеничные злаки. В итальянском исследовании «случай-контроль» не было выявлено связи между потреблением масла и риском развития эндометриоза [24]. Аналогично, в исследовании Nurses' Health Study II не было выявлено связи между потреблением мононенасыщенных жиров или растительных жиров и риском развития эндометриоза [19]. В исследовании Britton и соавт. [48] женщины в самых высоких квартилях потребления мононенасыщенных жиров имели более высокий риск развития эндометриоза, хотя риск стал незначительным после корректировки на потребление полиненасыщенных жиров. С другой стороны, повышенный риск наблюдался при высоком потреблении растительных жиров даже после корректировки на потребление полиненасыщенных жиров [48]. Оливковое масло является важным источником микроэлементов и широкого спектра ценных антиоксидантов, которые не содержатся в других маслах [59]. Высокое содержание олеиновой кислоты делает оливковое масло гораздо менее подверженным окислению, чем, например, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Кроме того, в оливковом масле большинство репрезентативных фенолов считаются мощными поглотителями супероксида и других активных веществ [60]. С другой стороны, иммуносупрессивные эффекты, связанные с диетой с оливковым маслом, не так велики, как эффекты, производимые длинноцепочечными омега-3 ПНЖК, которые считаются наиболее иммуносупрессивными жирными кислотами [61]. Связь между потреблением мононенасыщенных жиров и эндометриозом еще предстоит установить.

### **Рыба и омега-3 ПНЖК**

Полиненасыщенные жиры содержатся в основном в орехах, семенах, рыбе, водорослях, листовой зелени и криле. В итальянских и бельгийских исследованиях не было обнаружено статистической связи между потреблением рыбы и эндометриозом, хотя тенденция к снижению риска могла наблюдаться у Parazzini и соавт. [3] и Heilier и соавт. [55], в то время как полное отсутствие какой-либо ассоциации было обнаружено Trabert и соавт. [26]. В исследовании Nurses' Health Study II [19] не выявлено взаимосвязи с потреблением жиров. Интересно, что авторы объяснили эту потенциальную ассоциацию с точки зрения влияния витамина D и кальция на механизмы, способствующие развитию заболевания. Кроме того, в том же исследовании сообщалось о снижении, но не значительном, риска развития эндометриоза, связанного с повышенным потреблением витамина D и кальция. Интригующее объяснение связи между эндометриозом и витамином D может быть получено из наблюдения, что витамин D стимулирует регуляторные Т-клетки и секрецию интерлейкина-10 (ИЛ-10), снижает концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-17 и ослабляет иммунную функцию Т-хелперов 1-го типа [34, 62–64]. Таким образом, дефицит витамина D может быть выявлен как биологически вероятный путь к увеличению риска воспалительных заболеваний [65], и это объяснение может также относиться к эндометриозу. Однако в двух исследованиях, в том числе в одном из этой группы, не удалось обнаружить более низких концентраций витамина D у женщин с эндометриозом [9, 66]. В связи с этим в итальянских и бельгийских исследованиях не было отмечено связи между потреблением молока и сыра и риском развития эндометриоза [3, 55]. В трех исследованиях сообщалось о повышенном риске у женщин, сообщавших о любом или нечастом потреблении кофе с эндометриозом [7, 18, 56, 67]. Взаимосвязь была статистически значимой в двух случаях [18, 56]. Потребление кофеина и напитков,

содержащих кофеин, положительно связано с концентрацией глобулинов, связывающих половые гормоны, и обратно с биодоступным тестостероном [13, 51, 68]. Однако было обнаружено, что концентрация эстрогенов ранней фолликулярной фазы и концентрация эстрона выше у женщин с высоким потреблением кофеина [69, 70]. Эти гормональные изменения могут влиять на гормонозависимые заболевания. Однако ограниченные данные не дают возможности сделать какой-либо вывод о связи между употреблением кофе и риском развития эндометриоза.

### **Волокна, цельные и рафинированные злаки**

В трех исследованиях конкретно рассматривалась связь между потреблением клетчатки и риском развития эндометриоза [24, 48, 49]. В исследовании Traber и соавт. [24], медиана суточного потребления клетчатки составила 13,9 г в случаях и 14,7 г в контроле, и разница не была существенной [24]. Потребление сырой клетчатки не было связано с риском развития эндометриоза в исследовании Britton и соавт. [48]. С другой стороны, Savaris и do Amaral [49] обнаружили статистически более высокое потребление волокон при эндометриозе. Аналогично, в итальянском исследовании «случай-контроль» не было выявлено связи между потреблением цельнозерновой пищи и риском развития эндометриоза [3]. Диеты, богатые клетчаткой, повышают экскрецию эстрогенов и снижают биодоступность эстрогенов [71], в то время как рафинированные и цельнозерновые злаки влияют на гликемический индекс и гликемическую нагрузку, переменные, которые измеряют скорость всасывания углеводов и, следовательно, потребность в инсулине. Было показано, что инсулин способен стимулировать пролиферацию стромальных клеток эндометрия, связываясь с его рецепторами в эндометрии. Кроме того, гиперинсулинемия может повышать концентрацию эстрогенов за счет снижения концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, и может повышать концентрацию инсулиноподобного фактора роста 1 за счет снижения концентрации инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок I. Как эстрогены, так и инсулиноподобный фактор роста 1 стимулируют пролиферацию эндометриальных клеток [51, 72, 73]. Исходя из этих наблюдений, потребление клетчатки и зерновых может быть связано с риском развития эндометриоза. Однако опубликованные данные не убедительно подтверждают эту взаимосвязь. Потребление сои и фитоэстрогенов распространено в Японии и в Юго-Восточной Азии в целом. Принимая во внимание связь между эндометриозом и эстрогенами, можно предположить, что потребление сои или, в целом, фитоэстрогенов может быть связано с риском заболевания. В единственном исследовании, проведенном в Японии, эта связь была изучена. Более высокие концентрации генистеина и дайдзеина в моче ассоциировались со снижением риска развития прогрессирующего, но не минимально легкой стадии эндометриоза у бесплодных женщин [74, 34]. Соя богата фитоэстрогенами, которые из-за их слабого эстрогенного и антиэстрогенного действия были связаны с риском заболеваний, связанных с эстрогенами [10]. Как генистеин, так и пуэарин были испытаны на животных моделях эндометриоза, где было показано, что они уменьшают массу и площадь поверхности эндометриотических поражений за счет ингибирования экспрессии ароматазы и эстрогенового рецептора- $\alpha$  ( $ER\alpha$ ) и снижения концентрации эстрогена [75]. Однако эти открытия требуют подтверждения на людях.

На основании данного обзора литературы относительно связи между потреблением отдельных диетических факторов и риском развития эндометриоза, можно суммарно сделать несколько выводов. Несколько книг и веб-сайтов недавно были посвящены защитному или, наоборот, вредному влиянию диетических факторов на риск развития эндометриоза [19, 76, 77]. Однако из представленных здесь выводов видно, что данная тема характеризуется крайней скудостью научных данных и крайней изменчивостью полученных результатов. Выводы о роли овощей, фруктов, красного мяса, витаминов в целом, молочных продуктов, кофе и ненасыщенных жиров противоречивы. Были предложены некоторые биологические механизмы, подтверждающие роль всех этих диетических факторов во влиянии на риск эндометриоза, но эпидемиологические данные не всегда подтверждают эти гипотезы. Основываясь на скудости научных данных, это исследование подробно описывает результаты нескольких исследований, чтобы подчеркнуть даже небольшие эффекты, но, учитывая очевидные несоответствия в сообщаемых результатах, сильная или убедительная информация не может быть предоставлена. Этот обзор мог бы стать исходной платформой для дальнейших исследований, направленных на изучение этих факторов. В настоящем обзоре подчеркиваются важнейшие аспекты исследований, проведенных до настоящего времени, с тем, чтобы укрепить идею о необходимости проведения дополнительных исследований. В этом обзоре также подчеркивается идея о том, что эндометриоз — это многоступенчатый феномен, в котором фаза становления заболевания сопровождается пролиферацией, васкуляризацией и перитонеальной инвазией эндометриотических очагов с сопутствующим проявлением воспалительной реакции. Различные питательные вещества могут оказывать различное воздействие на различные стадии развития болезни. Дальнейшие исследования могут отдельно проанализировать роль диеты в развитии или клинических последствиях эндометриоза. В заключение следует отметить, что, несмотря на противоречивые результаты немногочисленных эпидемиологических исследований, последствия для общественного здравоохранения и биологическая достоверность благоприятного воздействия некоторых питательных веществ на течение эндометриоза свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ: конкурс 2018 г. «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами», название проекта «Современные клинико-морфологические и иммунобиологические аспекты генитального эндометриоза», номер проекта 18-15-00165.*

## Литература

1. Bianconi L., Hummelshoj L., Coccia M. E., Vigano P., Vittori G., Veit J., Music R., Tomassini A., D'Hooghe T. Recognizing endometriosis as a social disease: the European Diet and endometriosis 333 Union-encouraged Italian Senate approach // *Fertil. Steril.* 2007, 88, 1285–1287.
2. Bidoli E., Pelucchi C., Zucchetto A., Negri E., Dal Maso L., Polesel J., Montella M., Franceschi S., Serraino D., La Vecchia C., Talamini R. Fiber intake and endometrial cancer risk // *Acta Oncol.* 2010, 49, 441–446.
3. Parazzini F., Vigano P., Candiani M., Fedele L. Diet and endometriosis risk: A literature review // *Reproductive Biomedicine online.* 2013, 26, 323–336.
4. Parazzini F., Feraroni M., Fedele L., Bocciolone L., Rubessa S., Ricciardi A. Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy // *J. Epidemiol. Commun. Health.* 1995, 49, 61–64.
5. Parazzini F., Chiaffarino F., Surace M., Chatenoud L., Cipriani S., Chiantera V., Benzi G., Fedele L. Selected food intake and risk of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2004, 19, 1755–1759.
6. Andersson A. M., Skakkebaek N. E. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health // *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 140, 477–485.
7. Berube S., Marcoux S., Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis // *Epidemiology.* 1998, 9, 504–510.
8. Chaj'e's V., Thie'baut A. C., Rotival M., Gauthier E., Maillard V., Boutron-Ruault M. C., Joulin V., Lenoir G. M., Clavel-Chapelon F. Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3N-EPIC Study // *Am. J. Epidemiol.* 2008, 167, 312–320.
9. Lambrinoudaki I. V., Augoulea A., Christodoulakos G. E., Economou E. V., Kaparos G., Kontoravdis A., Papadias C., Creatsas G. Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2009, 91, 46–50.
10. Andres S., Abraham K., Appel K. E., Lampen A. Risks and benefits of dietary isoflavones for cancer // *Crit. Rev. Toxicol.* 2011, 41, 463–506.
11. Covens A. L., Christopher P., Casper R. F. The effect of dietary supplementation with fish oil fatty on surgically induced endometriosis in the rabbit // *Fertil. Steril.* 1988, 49, 698–703.
12. Galland L. Diet and inflammation // *Nutr. Clin. Pract.* 2010, 25, 634–640.
13. Homan G. F., Davies M., Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review // *Hum. Reprod. Update.* 2007, 13, 209–223.
14. La Rocca C., Mantovani A. From environment to food: the case of PCB // *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2006, 42, 410–416.
15. McCubrey J. A., Lahair M. M., Franklin R. A. Reactive oxygen species-induced activation of the MAP kinase signaling pathways // *Antioxid. Redox. Signal.* 2006, 8, 1775–1789.
16. Grassi P., Fattore E., Generoso C., Fanelli R., Arvati M., Zuccato E. Polychlorobiphenyls (PCBs), polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) in fruit and vegetables from an industrial area in northern Italy // *Chemosphere.* 2010, 79, 292–298.
17. Gerhard I., Runnebaum B. The limits of hormone substitution in pollutant exposure and fertility disorders // *Zentralbl. Gynakol.* 1992, 114, 593–602.
18. Matalliotakis I. M., Cakmak H., Fragouli Y. G., Goumenou A. G., Mahutte N. G., Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2008, 277, 389–393.
19. Missmer S. A., Chavarro J. E., Malspeis S., Bertone-Johnson E. R., Hornstein M. D., Spiegelman D., Barbieri R. L., Willett W. C., Hankinson S. E. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk // *Hum. Reprod.* 2010, 25, 1528–1535.
20. Mier-Cabrera J., Aburto-Soto T., Burrola-Me'ndez S., Jime'nez-Zamudio L., Tolentino M. C., Casanueva E., Herna'ndez-Guerrero C. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009, 7, 54–64.
21. Masala G., Assedi M., Bendinelli B., Ermini I., Sieri S., Grioni S., Sacerdote C., Ricceri F., Panico S., Mattiello A., Tumino R., Giurdanella M. C., Berrino F., Saieva C., Palli D. Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012, 132, 1127–1136.
22. Goulet J., Lamarche B., Lemieux A. Nutritional intervention promoting a Mediterranean food pattern does not affect total daily dietary cost in North American women in free-living conditions // *J. Nutr.* 2008, 138, 54–59.
23. Parazzini F., La Vecchia C., Bocciolone L., Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* 1991, 41, 1–16.
24. Traber M. G., Stevens J. F. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective // *Free Radic. Biol. Med.* 2011, 51, 1000–1013.
25. Trabert B., De Roos A. J., Schwartz S. M., Peters U., Scholes D., Barr D. B., Holt V. L. Non-dioxin-like polychlorinated biphenyls and risk of endometriosis // *Environ. Health Perspect.* 2010, 118, 1280–1285.
26. Trabert B., Peters U., De Roos A. J., Scholes D., Holt V. L. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study // *Br. J. Nutr.* 2011, 105, 459–467.
27. Pala V., Sieri S., Masala G., Palli D., Panico S., Vineis P., Sacerdote C., Mattiello A., Galasso R., Salvini S., Ceroti M., Berrino F., Fusconi E., Tumino R., Frasca G., Riboli E., Trichopoulou A., Baibas N., Krogh V. Associations between dietary pattern and lifestyle, anthropometry and other health indicators in the elderly participants of the EPIC-Italy cohort // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006, 16, 186–201.
28. Mier-Cabrera J., Jime'nez-Zamudio L., Garc'a-Latorre E., Cruz-Orozco O., Herna'ndez-Guerrero C. Quantitative and

- qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis // *BJOG*. 2011, 118, 6–16.
29. Kristal A. R., Peters U., Potter L. D. Is it time to abandon the Food frequency Questionnaire? *Cancer Epidemiol // Biomarkers Prev.* 2005, 14, 2826–2828.
30. Pape-Zambito D. A., Roberts R. F., Kensinger R. S. Estrone and 17beta-estradiol concentrations in pasteurized-homogenized milk and commercial dairy products // *J. Dairy Sci.* 2010, 93, 2533–2540.
31. Simoens S., Dunselman G., Dirksen C., Hummelshoj L., Bokor A., Brandes I., Brodsky V., Canis M., Colombo G.L., Deleire T., Falcone T., Graham B., Halis G., Horne A., Kanj O., Kjer J. J., Kristensen J., Lebovic D., Mueller M., Vigano P., Wulschleger M., D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres // *Hum. Reprod.* 2012, 1292–1299.
32. Vigano` P., Parazzini F., Somigliana E., Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004.18, 177–200.
33. Vigano P., Somigliana E., Panina P., Rabellotti E., Vercellini P., Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis // *Hum. Reprod. Update.* 2012, 18, 248–259.
34. Tsuchiya M., Miura T., Hanaoka T., Iwasaki M., Sasaki H., Tanaka T., Nakao H., Katoh T., Ikenoue T., Kabuto M., Tsugane S. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism // *Epidemiology.* 2007, 18, 402–408.
35. Bla`uer M., Rovio P. H., Ylikomi T., Heinonen P. K. Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro // *Fertil. Steril.* 2009, 91, 919–1925.
36. Ozkan S., Jindal S., Greenesid K., Shu J., Zeitlian G., Hickmon C., Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* 2010, 94, 1314–1319.
37. Sharan C., Halder S. K., Thota C., Jaleel T., Nair S., Al-Hendy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase // *Fertil. Steril.* 2011, 95, 247–253.
38. Rieck G., Fiander A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2006. 20, 227–251.
39. Riscuta G., Dumitrescu R. G. Nutrigenomics: implications for breast and colon cancer prevention // *Methods Mol. Biol.* 2012, 863, 343–358.
40. McCabe D. C., Caudill M. A. DNA methylation, genomic silencing, and links to nutrition and cancer // *Nutr. Rev.* 2005, 63, 183–195.
41. Pogribn I. P., James S. J., Beland F. A. Molecular alterations in hepatocarcinogenesis induced by dietary methyl deficiency // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 116–125.
42. Guo S. W. Epigenetics of endometriosis // *Mol. Hum. Reprod.* 2009, 15, 587–607.
43. Buck Louis G. M., Chen Z., Peterson C. M., Hediger M. L., Croughan M. S., Sundaram R., Stanford J. B., Varner M. W., Fujimoto V. Y., Giudice L. C., Trumble A., Parsons P. J., Kannan K. Persistent lipophilic environmental chemicals and endometriosis: the ENDO Study. *Environ // Health Perspect.* 2012, 120, 811–816.
44. Louis G. M., Weiner J. M., Whitcomb B. W., Sperrazza R., Schisterman E. F., Lobdell D. T., Crickard K., Greizerstein H., Kostyniak P. J. Environmental PCB exposure and risk of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2005, 20, 279–285.
45. Porpora M. G., Ingelido A. M., di Domenico A., Ferro A., Crobu M., Pallante D., Cardelli M., Cosmi E. V., De Felip E. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis // *Chemosphere.* 2006, 63, 1361–1367.
46. Porpora M. G., Medda E., Abballe A., Bolli S., De Angelis I., di Domenico A., Ferro A., Ingelido A. M., Maggi A., Benedetti-Panici P., De Felip E. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case–control study on Italian women of reproductive age // *Environ. Health Perspect.* 2009, 117, 1070–1075.
47. Craig Z. R., Wang W., Flaws J. A. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling // *Reproduction.* 2011, 142, 633–646.
48. Britton J. A., Westhoff C., Howe G., Gammon M.-D. Diet and benign ovarian tumors (United States) // *Cancer Causes Control.* 2000, 11, 389–401.
49. Savaris A. L., do Amaral V. F. Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011, 158, 314–318.
50. Weber D., Grune T. The contribution of b-carotene to vitamin A supply of humans // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 251–258.
51. Capobianco A., Monno A., Cottone L., Venneri M. A., Biziato D., Di Puppo F., Ferrari S., De Palma M., Manfredi A. A., Rovere-Querini P. Proangiogenic Tie2(+) macrophages infiltrate human and murine endometriotic lesions and dictate their growth in a mouse model of the disease // *Am. J. Pathol.* 2011, 179, 2651–2659.
52. Mier-Cabrera J., Genera-García M., De la Jara-Dí`az J., Perichart-Perera O., Vellido-Ortega F., Herná´ndez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008, 100, 252–256.
53. Ngo` C., Che´reau C., Nicco C., Weill B., Chapron C., Batteux F. Reactive oxygen species controls endometriosis progression // *Am. J. Pathol.* 2009, 175, 225–234.
54. Jackson L. W., Schisterman E. F., Dey-Rao R., Browne R., Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis // *Hum. Reprod.* 2005, 20, 2014–2020.
55. Heilier J. F., Donnez J., Nackers F., Rousseau R., Verougstraete V., Rosenkranz K., Donnez O., Grandjean F., Lison D., Tonglet R. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case–control study // *Environ. Res.* 2007, 103, 121–129.
56. Grodstein F., Goldman M. B., Ryan L., Cramer D. W. Relation of female infertility to consumption of caffeinated

- beverages // *Am. J. Epidemiol.* 1993, 137, 1353–1360.
57. Moorman P. G., Terry P. D. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80, 5–10.
58. Fung T. T., Schulze M. B., Hu F. B., Hankinson S. E., Holmes M. D. A dietary pattern derived to correlate with estrogens and risk of postmenopausal breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012, 132, 1157–1162.
59. Owen R. W., Giacosa A., Hull W. E., Haubner R., Spiegelhalter B., Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil // *Eur. J. Cancer* 2000, 36, 1235–1247.
60. Psaltopoulou T., Kostis R. I., Haidopoulos D., Dimopoulos M., Panagiotakos D. B. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence. a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies // *Lipids Health Dis.* 2011, 10, 127–137.
61. Puertollano M. A., Puertollano E., Alvarez de Cienfuegos G., de Pablo M. A. Significance of olive oil in the host immune resistance to infection // *Br. J. Nutr.* 2007, 98 (Suppl. 1), S54–S58.
62. Chambers E. S., Hawrylowicz C. M. The impact of vitamin D on regulatory T cells // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011, 11, 29–36.
63. Correale J., Ysrraelit M. C., Gaita'n M. I. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis // *Brain.* 2009, 1, 1146–1160.
64. Hartwell D., Rødbro P., Jensen S. B., Thomsen K., Christiansen C. Vitamin D metabolites – relation to age, menopause and endometriosis // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1990, 50, 115–121.
65. Krieger M. A., Manson J. E., Costenbader K. H. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review // *Semin. Arthritis Rheum.* 2011, 40, 512–531.
66. Somigliana E., Panina-Bordignon P., Murone S., Di Lucia P., Vercellini P., Vigano P. Vitamin D reserve higher in women with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2007, 22, 2273–2278.
67. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol // Metab. Clin. North. Am.* 2010, 39, 365–379.
68. Mozaffarian D. Trans fatty acids – effects on systemic inflammation and endothelial function // *Atheroscler. Suppl.* 2006, 7, 29–32.
69. Ferrini R. L., Barrett-Connor E. Caffeine intake and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study // *Am. J. Epidemiol.* 1996, 144, 642–644.
70. Lucero J., Harlow B. L., Barbieri R. L., Sluss P., Cramer D. W. Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco, and coffee use // *Fertil. Steril.* 2001, 76, 723–729.
71. Kaneda N., Nagata C., Kabuto M., Shimizu H. Fat and fiber intakes in relation to serum estrogen concentration in premenopausal Japanese women // *Nutr. Cancer.* 1997, 27, 279–283.
72. Friberg E., Wallin A., Wolk A. Sucrose, high-sugar foods, and risk of endometrial cancer – a population-based cohort study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011, 20, 1831–1837.
73. Gazvani M. R., Smith L., Haggarty P., Fowler P. A., Templeton A. High omega-3:omega-6 fatty acid ratios in culture medium reduce endometrial-cell survival in combined endometrial gland and stromal cell cultures from women with and without endometriosis // *Fertil. Steril.* 2001, 76, 717–722.
74. Calder P. C. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic // *Lipids.* 2003, 38, 43–352.
75. Chen Y., Chen C., Shi S., Han J., Wang J., Hu J., Liu Y., Cai Z., Yu C. Endometriotic implants regress in rat models treated with puerarin by decreasing estradiol level. *Reprod. Sci.* 2011, 18, 886–891.
76. Bravi F., Scotti L., Bosetti C., Gallus S., Negri E., La Vecchia C., Tavani A. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a meta-analysis of observational studies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009, 200, 130–135.
77. Bulun S. E., Monsavais D., Pavone M. E., Dyson M., Xue Q., Attar E., Tokunaga H., Su E. J. Role of estrogen receptor- $\beta$  in endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2012, 30, 39–45.

---

**Л. В. Адамян**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

**К. Н. Арсланян**, кандидат медицинских наук

**О. Н. Логинова<sup>1</sup>**, кандидат медицинских наук

**Э. И. Харченко**, кандидат медицинских наук

**ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва**

<sup>1</sup> Контактная информация: [poddubnay@yandex.ru](mailto:poddubnay@yandex.ru)

DOI: 10.26295/OS.2020.96.76.005

Диета и эндометриоз. Обзор литературы/ Л. В. Адамян, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова, Э. И. Харченко

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2020; Номера страниц в выпуске: 30-36

Теги: женщины, воспаление, тазовая боль, репродуктивный возраст

---

