



А.Б.Шертаева<sup>1</sup>, Д.А.Оспанова<sup>1</sup>, А.М.Гржибовский<sup>2</sup>, А.С. Аубакирова<sup>3</sup>, Т.Р. Фазылов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова

<sup>2</sup> - Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия

<sup>3</sup> - РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой»,  
Нур-Султан, Республика Казахстан

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Актуальность.** Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака среди женщин и вторым по частоте встречаемости во всем мире среди впервые выявленных видов рака. На сегодня, есть множество данных, показывающих влияние образа жизни и факторов окружающей среды на развитие рака молочной железы. К таким факторам можно отнести диету с высоким содержанием жиров, употребление алкоголя, недостаточная физическая активность. Эти факторы поддаются коррекции, позволит снизить заболеваемость и смертность.

**Цель.** Изучить факторы риска развития рака молочной железы.

**Материалы и методы.** В настоящем обзоре были использованы базы данных MedLine, Cochrain, PubMed. Изучены источники без лимитирования по языку. Обзор литературы проводился в электронном и в ручном режимах. Для обзора были отобраны статьи, соответствующие критериям включения и исключения.

Для поиска и отбора статей использовался принцип PRISMA (Предпочтительный Метод Отчета Для Систематических Обзоров и Метаанализов). Для обзора были отобраны статьи, соответствующие ключевым словам - Рак молочной железы, первичная профилактика рака, факторы риска рака молочной железы. Было найдено 715 статьи, в поиск включались систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные клинические исследования. Для удаления дубликатов и отбора статей использовался ресурс «<https://rayyan.ai/>» После отбора статей было выбрано 200 источников, которые были включены в итоговую обработку.

**Результаты и обсуждение.**

Первичная профилактика оказывает значительное влияние на уровень заболеваемости. Образ жизни и факторы окружающей среды играют большую роль в развитии рака молочной железы. При этом частой проблемой является то, что знания женщин о влиянии образа жизни на развитие рака молочной железы ограничены. Существует необходимость в повышении уровня знаний женского населения о факторах риска развития рака молочной железы и о способах их коррекции.

**Вывод.** Изучение факторов риска показывает, что на сегодняшний день многие факторы поддаются коррекции. На сегодняшний день необходимо проводить междисциплинарные исследования, направленные на повышение профилактики с упором на первичные профилактические меры, что позволит снизить влияние «корректируемых» факторов риска. Также из-за наличия генетических факторов риска есть необходимость в увеличении диапазона применения генетических методов исследования.

**Ключевые слова:** Рак молочной железы, первичная профилактика рака, факторы риска рака молочной железы.

A.B.Shertayeva<sup>1</sup>, D.A.Ospanova<sup>1</sup>, N.A.Talkinbayeva<sup>1</sup>, A.M.Grzhibovsky<sup>2</sup>, A.S. Aubakirova<sup>3</sup>, T.R. Fazylov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Asfendiyarov Kazakh National Medical University

<sup>2</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>3</sup> National Scientific Center for Health Development named after Salidat Kairbekova", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## BREAST CANCER RISK FACTORS.

**Resume.**

**Relevance.** Breast cancer is the most common cancer among women and the second most common new cancer in the world. Today, there is a wealth of data showing the influence of lifestyle and environmental factors on the development of breast cancer. These factors include a high-fat diet, alcohol consumption, and inadequate physical activity. These factors are amenable to correction, which entails a decrease in morbidity and mortality.

**Purpose.** Study the risk factors for breast cancer.

**Materials and methods.** In this review, the databases MedLine, Cochrain, PubMed were used. Sources are studied without language limitation. The literature review was carried out in electronic and manual modes. Articles that met the inclusion and exclusion criteria were selected for the review.

For the search and selection of articles, the PRISMA principle (Preferred Reporting Method for Systematic Reviews and Meta-analyzes) was used. In this review, the databases MedLine, Cochrain, PubMed were used. The search depth was 10 years. Selected sources have been studied without language limitation. The literature review was carried out in electronic and manual modes. For the review, articles were selected that matched the keywords - Breast cancer, primary cancer prevention, breast cancer risk factors. 715 articles were found, systematic reviews, meta-analyzes, randomized clinical trials were included in the search. To remove duplicates and select articles, the resource "<https://rayyan.ai/>" was used. After the selection of articles, 200 sources were selected, which were included in the final synthesis.

**Results and discussion.**

Primary prevention has a significant impact on the incidence rate. Lifestyle and environmental factors play a big role in the development of breast cancer. At the same time, a common problem is that women's knowledge about the impact of lifestyle on the development of breast cancer is limited. There is a need to increase the level of knowledge of the female population about the risk factors for breast cancer and how to correct them.



**Conclusion.** The study of risk factors shows that today many factors are amenable to correction. To date, it is necessary to conduct interdisciplinary research aimed at improving prevention with an emphasis on primary preventive measures, which will reduce the impact of "correctable" risk factors. Also, due to the presence of genetic risk factors, there is a need to increase the range of application of genetic research methods.

**Key words:** Breast cancer, primary cancer prevention, breast cancer risk factors.

А.Б.Шертаева<sup>1</sup>, Д.А.Оспанова<sup>1</sup>, А.М.Гржибовский<sup>2</sup>, А.С.Аубакирова<sup>3</sup>, Т.Р.Фазылов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті.

<sup>2</sup>- Солтүстік Мемлекеттік Медицина Университеті, Архангельск қ., Ресей

<sup>3</sup>- "Салидат Қайырбекова атындағы денсаулық сақтауды дамыту ұлттық ғылыми орталығы" ШЖҚ РМК, Нұрсұлтан, Қазақстан Республикасы

## СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ДАМУ ФАКТОРЛАРЫ

**Түйін. Өзектілігі.** Сүт безі қатерлі ісігі ауруы әйелдер арасында ең көп таралған және әлемдегі екінші рак ауруы болып табылады. Бүгінгі күні сүт безі қатерлі ісігінің дамуына өмір салты мен қоршаған орта факторларының әсерін көрсететін көптеген мәліметтер бар. Бұл факторларға майдың көп мөлшері, алкогольді тұтыну және жеткіліксіз физикалық белсенділік жатады. Бұл факторлар ауруға шалдығу мен өлімнің төмендеуіне алып келетін түзетуге қолайлы.

**Мақсаты.** Сүт безі қатерлі ісігінің қауіпті факторларын зерттеңіз.

**Материалдар мен тәсілдер.** Бұл шолуда MedLine, Cochrain, PubMED мәліметтер базалары қолданылды. Дереккөздер тілдік шектеусіз зерттеледі. Әдебиеттерге шолу электронды және қол режимінде жүргізілді. Шолу үшін қосу және алып тастау критерийлеріне сай мақалалар таңдалды.

Мақалаларды іздеу және таңдау үшін PRISMA принципі қолданылды (жүйелік шолулар мен мета-анализдер үшін есеп беру әдісі). Бұл шолуда біз MedLine, Cochrain, PubMED дерекқорларын пайдаландық. Іздеу тереңдігі 10 жылды құрады. Таңдалған дереккөздер тілдік шектеусіз зерттеледі. Әдебиеттерге шолу электронды және қол режимінде жүргізілді. Шолу үшін кілт сөздерге сәйкес мақалалар таңдалды - сүт безі қатерлі ісігі, алғашқы қатерлі ісіктің алдын-алу, сүт безі қатерлі ісігінің факторлары. 715 мақала табылды, жүйелі шолулар, мета-анализдер, рандомизацияланған клиникалық зерттеулер іздеуге қосылды. Телнұсқаларды алып тастау және мақалаларды таңдау үшін «<https://pubup.ai/>» ресурсы қолданылды. Мақалалар іріктелгеннен кейін соңғы синтезге енгізілген 200 дереккөздер таңдалды.

**Нәтижелер мен талқылау.**

Бастапқы профилактика ауру деңгейіне айтарлықтай әсер етеді. Сүт безі қатерлі ісігінің дамуында өмір салты мен қоршаған орта факторлары үлкен рөл атқарады. Бұл жағдайда жиі кездесетін мәселе-әйелдердің өмір салтының сүт безі қатерлі ісігінің дамуына әсері туралы білімі шектеулі. Сүт безі қатерлі ісігінің даму қауіп факторлары және оларды түзету әдістері туралы әйелдер санының білім деңгейін арттыру қажет.

**Қорытынды.** Тәуекел факторларын зерттеу бүгінгі күні көптеген факторларды түзетуге болатындығын көрсетеді. Бүгінгі күні Алғашқы алдын алу шараларына баса назар аудара отырып, профилактиканы арттыруға бағытталған пәнаралық зерттеулер жүргізу қажет, бұл тәуекелдің "түзетілетін" факторларының әсерін азайтуға мүмкіндік береді. Сондай-ақ, генетикалық қауіп факторларының болуына байланысты генетикалық зерттеу әдістерін қолдану ауқымын арттыру қажет.

**Түйінді сөздер:** Сүт безі қатерлі ісігі, алғашқы қатерлі ісіктің алдын-алу, сүт безі қатерлі ісігінің факторлары.

### Введение

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака среди женщин и вторым по частоте встречаемости во всем мире среди впервые выявленных видов рака. На сегодня, есть множество данных, показывающих влияние образа жизни и факторов окружающей среды на развитие рака молочной железы. К таким факторам можно отнести диету с высоким содержанием жиров, употребление алкоголя, недостаточная физическая активность[1][2][3][4]. Эти факторы поддаются коррекции, что влечет за собой снижение заболеваемости и смертности [5]. Вторичные методы профилактики, включая диагностические тесты, например, маммография, ультрасонография, магнитно-резонансная томография, позволяют своевременно обнаружить опухоли или состояния, предрасполагающих к развитию опухолей[6][7].

В 2012 году рак груди был самым распространенным заболеванием и вторым, наиболее часто диагностируемым раком в мире, имеющим частоту до 12%. Это также первый наиболее часто встречающийся рак среди женщин, и составляет 25,2% всех впервые диагностированных онкологических заболеваний [8][9]. Существуют

данные, что у каждой восьмой женщины в мире разовьется рак молочной железы, однако только 5–10% всех случаев этого рака связаны с генетическими нарушениями, тогда как остальные случаи относятся к действию экологических и поведенческих факторов[10][11][12][13].

Известно, что генетические факторы и факторы окружающей среды, действующие вместе, значительно повышают риск заболеваемости раком молочной железы. К факторам окружающей среды и поведенческим факторам зачастую относят: ионизирующее излучение, гормональная терапия, репродуктивное поведение (например, поздний возраст первых родов)[14][15], алкоголь, диетические факторы, ожирение и недостаточная физическая активность[16][17][18][19]. Также к факторам риска часто относят возраст и наличие случаев злокачественных образований в семье, особенно в отношении рака молочной железы[20][21][22].

### Генетические факторы риска.

Описаны два гена - BRCA1 и BRCA2, которые, как было установлено, тесно связаны с раком груди[23][24][25]. Оба они обладают значительной биологической активностью, такой как восстановление повреждений ДНК, и нарушения их механизмов являются риском



развития рака молочной железы и других видов рака[26][27]. Недавние исследования показали, что распространенность рака молочной железы составляет 65% в возрасте 70 лет у женщин, которые имеют ген BRCA1[23][28][29]. Распространенность рака молочной железы у носителей BRCA2 в 10–30 раз выше, чем у женщин, не имеющих схожих генов. Несмотря на значительный риск, связанный с генами BRCA1 и BRCA2, они ответственны примерно за 5% всех случаев рака молочной железы, так как уже выделено несколько племенных подгрупп, в которых гены BRCA1 и BRCA2 с большей вероятностью могут быть врожденными[30][31][32][29]. К примеру, около 1% женщин еврейского происхождения ашкенази имеют гены BRCA1 или BRCA2, а также аналогичные варианты известны среди женщин из Исландии и других скандинавских стран. Было обнаружено почти 2000 вариантов в двух генах (BRCA1 и BRCA2) и, таким образом, пока не известно, увеличивают ли они распространенность рака молочной железы.

Большинство пациентов с раком молочной железы - единственный член семьи, так как большая часть случаев связана с факторами окружающей среды или образом жизни. Менее 15% женщин с раком груди имеют родственников первой степени родства с этим заболеванием, и лишь небольшая часть населения имеет наследственные мутации зародышевой линии, которые увеличивают риск развития рака в течение всей жизни. Наличие мутации в каждом гене редки, однако в совокупности эти мутации составляют значительную долю наследственной предрасположенности к раку в популяции[33].

Мутации в двух генах с высокой пенетрантностью, BRCA1 и BRCA2, составляют большую часть наследственного рака груди и около 5–10% всех случаев рака груди[34]. Мужчины и женщины с мутациями BRCA1 / 2 подвергаются повышенному риску рака груди. Кроме того, мутации BRCA1 / 2 составляют примерно 15% случаев рака яичников. В совокупности унаследованная тенденция к развитию рака, связанного с мутациями BRCA1 / 2, известна как синдром наследственного рака груди-яичников. Помимо этих мутаций зародышевой линии, соматические мутации BRCA1 / 2 также были описаны при раке яичников[35]. Было обнаружено, что мутации в ряде других генов, включая PTEN, TP53, STK11, CDH1 и PALB2, увеличивают риск развития молочной железы.

Генетические исследования будут иметь все большее значение в профилактике, диагностике и лечении рака груди. Таким образом, включение мультигенных панелей в клиническую практику позволяет определять все большее количество генов с мутациями, связанные с раком[36].

#### **Питание.**

В 2007 г. Американский Институт Исследований Рака (AICR) провел несколько крупных исследований о действии питания и физической активности, показав влияние этих факторов питания на риск развития рака. Согласно рекомендациям, здоровое питание в профилактике рака — это диета, которая позволяет поддерживать массу тела, насыщена овощами, фруктами, злаками и бобовыми, содержит мало красного мяса и в которой снижено содержание соли[37]. Кроме того, для данных рекомендаций характерно избегание сладких газированных напитков и снижение потребления высококалорийной пищи и алкогольных

напитков[38][39]. Пищевые факторы (например, некоторые жиры) также могут вызывать эпигенетические изменения (ДНК гипометилирование, гиперметилирование промоторной области генов-супрессоров опухолей и аномальная модификация гистонов), приводящих к онкогенезу[40].

Список основных диетических ингредиентов, повышающих риск развития рака молочной железы включает в себя трансжирные кислоты, их вредное влияние осуществляется через нарушение процессов обмена веществ и сигнальных путей, повышение уровня липидов в крови, стимуляцию воспаления, дисфункцию эндотелия, увеличение массы тела и инсулинорезистентности. Также множество данных свидетельствует о том, что повышенное потребление продуктов с высоким гликемическим индексом продуктов также значительно увеличивает риск развития рака молочной железы[41][42].

Существуют исследования российских ученых, которые показывают, что продукты с большим содержанием жиров могут создавать определенные риски развития рака молочной железы[43].

Очень важный и необходимый ингредиент в диете — овощи, так как клетчатка, которая в них содержится, стимулирует бактериальную анаэробную ферментацию в толстом кишечнике, что приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот, таких как ацетат, пропионат и бутират. В недавних исследованиях описано, что бутират снижает пролиферацию клеток и усиливает апоптоз[44]. Продукты, богатые клетчаткой, являются важным источником фитоэстрогенов, которые функционируют в организме человека как эстрогены. При этом они изменяют активность рецепторов эстрогенов, тем самым способствуя снижению риска развития опухолей и заболеваний, связанных с эндокринной системой, в частности рака молочной железы[45]. В метаанализе шестнадцати проспективных исследований, связанных с потреблением клетчатки и раком молочной железы Aune D с соавторами, показали, что существует обратная связь между содержанием клетчатки, содержащейся в ежедневном рационе и частотой распространенности опухолей [45]. Более того, они показали корреляцию между концентрациями бета-каротина, альфа-каротина и лютеина и уменьшением заболеваемости раком молочной железы. Данные наблюдения имеют значительную важность с клинической точки зрения, так как источник каротиноидов в диете это овощи и фрукты. Эпидемиологические исследования показывают, что потребление моркови и брокколи, а также зеленых и свежих овощей, наиболее коррелирует с концентрациями альфа- и бета-каротина[44].

Большой интерес представляет определение того, связаны ли компоненты рациона, такие как жиры или фрукты и овощи, с риском рака груди. Рандомизированное исследование, к которому участникам предлагалось снизить количество жира в рационе, показало незначительное снижение риска рака груди на 8% [46]. После операции по поводу рака молочной железы, когда диетические вмешательства проводились в дополнение к стандартной адьювантной терапии, уменьшение количества жира было связано с 23% уменьшением рецидивов. Это исследование сопровождалось потерей веса в группе вмешательства, что говорит о том, что причина





влияния на риски не ясна. В другом крупном рандомизированном адьювантном исследовании не было никаких преимуществ от увеличения потребления фруктов и овощей [47]. Недавний анализ показал, что потребление овощей с пищей и циркулирующие концентрации некоторых каротиноидов могут быть обратно пропорционально связаны с риском рака молочной железы. На сегодня, интервенционные исследования мало подтверждают профилактическую эффективность определенных диетических компонентов, а проспективные когортные исследования показывают, что соблюдение диетических рекомендаций и определенных типов диеты может повлиять на риск развития рака груди. В исследовании, проведенном в Канаде, соблюдение рекомендаций Американского онкологического общества по диете и образу жизни оказалось полезным: 49 613 женщин участвовали в исследовании, а соблюдение режима было связано с уменьшением груди на 31% [48]. Данные рекомендации включают не только контроль веса и физическую активность, но и снижение потребления алкоголя, красного мяса, а также увеличение количества употребляемых овощей и фруктов. В другом исследовании сообщается, что соблюдение рекомендаций снижает риск рака груди на 22% после 12 лет наблюдения [49].

Некоторые продукты питания и питательные вещества такие как углеводы, насыщенные жиры, красное мясо считаются потенциальными факторами риска РМЖ, так как они повышают уровень циркулирующего инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и провоспалительных цитокинов. Напротив, клетчатка,  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), витамины С и Е, могут играть защитную роль, уменьшая действие окислительного стресса.

**Ожирение.** Чрезмерное употребление калорийных блюд ведет к увеличению веса и, в конечном итоге, к ожирению, которое связано с повышенным риском развития рака [50][51][52]. Часто используемый индекс, определяющий недостаточный, избыточный вес и ожирение — это индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается путем деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах ( $\text{кг} / \text{м}^2$ ). Диапазоны ИМТ: <18,50

(недостаточная масса тела), 18,5–24,99 (нормальная масса тела),  $\geq 25,00$

(избыточный вес),  $\geq 30,00$  (ожирение) [53]. Много научных исследований показали, что снижение калорий в диете уменьшает риски развития новообразований. Механизмы, сочетающие ожирение с риском развития рака, включают в себя гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, повышенную выработку инсулиноподобных факторов роста (IGF), изменение метаболизма половых гормонов, хроническое воспаление, нарушение производства адипоцитокинов жировой ткани и сосудов, окислительный стресс и изменения иммунного ответа. Исследования, проведенные в период с 1963 по 2005 год среди женщин с диагнозом «рак молочной железы», показали, что ожирение в значительной мере связано с развитием новообразований. Женщины, которые уже страдали ожирением, на момент постановки диагноза, имели более высокий риск смертности на 33%, чем женщины с нормальной массой тела [54][55]. Hauer D с соавторами пришли к аналогичным выводам [56]. Значение ожирения как фактора риска возрастает с

возрастом, особенно после менопаузы [57], так как опухоли характеризуются худшим ответом на лечение и большим риском рецидива.

**Алкоголь.** Риск развития злокачественных образований увеличивается в условиях приема алкоголя. Показано, что алкоголь в сочетании с биологическими механизмами, где этанол и метаболизм ацетальдегида играют важную роль [58]. При употреблении 10 г этанола ежедневно риск рака груди увеличивается на 8% в период постменопаузы, на 9% до наступления менопаузы и на 10% в общем [39]. Предполагается, что существует 3 механизма [59][60], объясняющих влияние алкоголя на развитие рака молочной железы:

- 1) Влияние на уровень эстрогенов,
- 2) Влияние на рецепторы эстрогенов
- 3) Развитие метаболических побочных продуктов алкоголя.

Алкоголь влияет на эстроген опосредовано через активацию ароматазы. Кроме того, это может оказывать влияние на менструальный цикл, уменьшая изменчивость и частоту длины цикла. Большие дозы алкоголя связаны с повышенным уровнем эстрогена в лютеиновую фазу. Одна из гипотез предполагает влияние алкоголя на развитие рака молочной железы за счет накопления уровня эндогенного эстрогена на протяжении всей жизни.

Исследования, проведенные Frydenberg с соавторами показали, что ежедневное потребление напитков, содержащих > 10 г алкоголя в течение недели увеличивает концентрацию  $17\beta$ -эстрадиол, в среднем на 18% за менструальный цикл, в сравнении с женщинами, употребляющими <10 г алкоголя, что показывает положительную корреляцию между половым гормоном и развитие рака груди [60][61]. В длительном исследовании Cao с соавторами было исследовано 88 084 женщин и 47 881 мужчин. Рак грудной железы был основной и наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью, связанной с употреблением алкоголя. Полученные данные показали, что потребление алкоголя от 5 до 14,9 г в день увеличивает риск развития рака груди [62].

Другие данные демонстрируют, что риск рака груди увеличивается на 7-10% на каждую единицу алкоголя в день (единица составляет кружку пива или другого напитка с процентным содержанием алкоголя 4%, 25 мл крепкого алкоголя 40%). Согласно исследованию, женщины, которые употребляли от 4 до 9 единиц в неделю, имели на 15% больше шансов заболеть раком груди по сравнению с лицами, не употребляющими алкоголь [63]. У женщин с наибольшим потреблением алкоголя (не менее 27 единиц в неделю) вероятность развития рака груди на 51% выше, чем у непьющих. Эти исследования показывают, что для минимизации риска рака груди, необходимо снизить употребление алкоголя до одной единицы в день и, вероятно, вообще не употреблять алкогольные напитки. Исследования показывают, что отрицательный эффект алкоголя может быть устранен адекватным потреблением фолиевой кислоты с пищей, как профилактической мерой в тех случаях, когда пациентам трудно сократить потребление алкоголя [64].

Эксперименты на животных и моделирование репродуктивных процессов у женщин показывают, что наиболее подверженный канцерогенезу период приходится на период между менархе и первой



беременностью. Эта предрасположенность подчеркивается увеличением предраковых поражений груди у женщин, которые употребляли алкоголь или курили (или и то, и другое) в этот период ранней жизни[65].

Существуют доказательства того, что употребление алкоголя (пиво, вино или крепкие спиртные напитки), связанные с повышенным риском развития РМЖ. Недавний метаанализ женщин в менопаузе (4227 случаев) и постменопаузе (35 221 случай) показал, что каждые 10 г этанола, потребляемые в день, сопровождались статистически значимым увеличением риска[66].

#### **Физическая активность.**

Связь между раком молочной железы и физической активностью наблюдается больше среди женщин, перенесших менопаузу, имеющих случаи рака в семейном анамнезе, а также среди женщин, имеющих хотя бы одного ребенка[67] [68][69]. Эпидемиологические исследования показывают, что интенсивность упражнений, начиная с умеренных и заканчивая энергичными, снижает риск рака груди примерно на 10-25% по сравнению с женщинами, ведущими малоподвижный образ жизни. Однако, точный план и количество упражнений, необходимых для предотвращения рака не определены.

При этом, в рекомендациях описан минимум 30 минут умеренной физической активности ежедневно, что эквивалентно быстрой прогулке является профилактикой любого рака[70][71].

Было описано несколько механизмов для объяснения обратной связи между физической активностью и риском рака груди. Регулярные упражнения могут отсрочить наступление менархе, увеличить продолжительность менструального цикла или увеличить количество ановуляторных циклов, однако проспективные интервенционные исследования показывают, что для изменения характера менструального цикла может потребоваться высокий уровень физической активности[72]. Другие возможные механизмы включают улучшение чувствительности к инсулину, иммунной функции и антиоксидантной защиты, а также изменения функции генов или действие апоптоза[73-75]. Исследования также выявили потенциальную роль эпигенетических механизмов, которые могут снизить риск рака груди у физически активных женщин, включая увеличение метилирования длинных нуклеотидных элементов-1, индекс общего метилирования ДНК и увеличение метилирования генов-супрессоров опухолей[76][77].

Физическая активность также может влиять на риск рака груди за счет снижения веса и уровня жира в организме. Это означает, что определить прямое влияние физической нагрузки на риск рака молочной железы сложно, так как общее уменьшение жира влияет на ряд предикторов риска рака молочной железы, включая циркулирующие уровни половых гормонов, инсулиноподобных факторов роста, адипокинов и медиаторов воспаления.

#### **Результаты и обсуждение.**

Данный обзор показывает, что некоторые факторы риска рака молочной железы, являются некорректируемыми, поэтому образ жизни пациента не может изменить силы фактора, например генетические или внутриутробные особенности развития. Другая группа факторов риска

потенциально корректируема, например уровень физической активности, масса тела, потребление алкоголя, табака, так как эти факторы могут изменяться в результате личного выбора образа жизни. Развитие рака груди в значительной степени можно предотвратить с помощью популяризации «самообследования» и изменения образа жизни, включая отказ от курения, поддержание здорового веса, физическую активность, отказ от злоупотребления алкоголем. В недавнем исследовании авторами сообщается, что поддержание здорового образа жизни является лучшим вариантом профилактики рака груди[78].

Среди пациентов с РМЖ пищевое поведение, физическая активность, вредные привычки (табакокурение, алкоголь) действительно влияют на прогноз заболевания. Известно, что пациенты с РМЖ часто имеют либо избыточный вес, либо ожирение, а ожирение связано с повышенной смертностью. Поэтому у этих пациентов существует необходимость коррекции диеты, отказ от вредных привычек и повышение физической активности.

При этом частой проблемой является то, что знания женщин о влиянии образа жизни на развитие рака молочной железы ограничены. Задачей семейной амбулатории является обучение их контролю над болезнью, внося изменения в ежедневные привычки[79].

Однако, на сегодняшний день, отсутствуют рандомизированные контролируемые испытания, в которых проверялось бы влияние комплексных вмешательств, связанных с образом жизни, на профилактику и прогноз рака. Таким образом, данные долгосрочных когортных исследований необходимы для клинических руководств и разработки политики общественного здравоохранения. В настоящее время также нет систематических обзоров и метаанализов, включающих комбинации факторов образа жизни с рисками заболеваемости.

#### **Заключение.**

Обзор показывает, что на современном этапе нельзя выделить точных факторов риска развития рака молочной железы, так как отмечается их гетерогенность и вероятность комбинированного влияния. Однако, можно выделить факторы риска, поддающиеся коррекции (питание, вредные привычки, физическая активность) и не поддающиеся коррекции (генетические факторы). Именно на корректируемые факторы риска стоит обратить основное внимание специалистам ПМСП.

Первичная профилактика оказывает значительное влияние на заболеваемость и выявление рака. Образ жизни и факторы окружающей среды играют большую роль в развитии рака молочной железы. При этом частой проблемой является то, что знаний женщин о влиянии образа жизни на развитие рака молочной железы ограничены. Задачей семейной амбулатории является обучение их контролю над болезнью, внося изменения в ежедневные привычки. Таким образом, на этапе современного понимания рака молочной железы необходимо проводить междисциплинарные исследования, направленные на повышение профилактики с упором на первичные профилактические меры - снижение влияния факторов риска, раннее выявление заболевания. Также есть необходимость в увеличении мер



вторичной профилактики - быстрое начало лечения, улучшение качества наблюдения.

Обзор показал, что генетические методы диагностики получили значительное развитие за последние 10 лет, что говорит о том, что данные методы диагностики будут иметь все большее значение в клиническом ведении рака молочной железы. Включение мультитенных панелей в клиническую практику позволяет регулярно тестировать все большее количество генов на мутации, связанные с раком. Таким образом, качественный сбор анамнеза позволит понять факторы риска в случае обнаружения эпизодов заболевания в семье.

**Вклад авторов.**

Шертаева Адия Бахтиярхановна – Поиск и анализ литературных источников по базам данных, формирование общего плана работы, оформление.

Оспанова Динара Алмахановна. – Критический анализ проведенного поиска, оформление

Гржибовский Андрей Мечиславович - Концептуализация и критический анализ проведенного поиска, оформление.

Конфликт интересов – Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов

Финансирование – не проводилось.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1 Aune D, Chan DSM, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, Norat T. Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast cancer research and treatment* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Nov 29];134(2):479–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706630/>

2 Eccles SA, Aboagye EO, Ali S, Anderson AS, Armes J, Berditchevski F, Blaydes JP, Brennan K, Brown NJ, Bryant HE, Bundred NJ, Burchell JM, Campbell AM, Carroll JS, Clarke RB, Coles CE, Cook GJR, Cox A, Curtin NJ, Dekker L v., dos Santos Silva I, Duffy SW, Easton DF, Eccles DM, Edwards DR, Edwards J, Evans DG, Fenlon DF, Flanagan JM, Foster C, Gallagher WM, Garcia-Closas M, Gee JMW, Gescher AJ, Goh V, Groves AM, Harvey AJ, Harvie M, Hennessy BT, Hiscox S, Holen I, Howell SJ, Howell A, Hubbard G, Hulbert-Williams N, Hunter MS, Jasani B, Jones LJ, Key TJ, Kirwan CC, Kong A, Kunkler IH, Langdon SP, Leach MO, Mann DJ, Marshall JF, Martin LA, Martin SG, Macdougall JE, Miles DW, Miller WR, Morris JR, Moss SM, Mullan P, Natrajan R, O'Connor JPB, O'Connor R, Palmieri C, Pharoah PDP, Rakha EA, Reed E, Robinson SP, Sahai E, Saxton JM, Schmid P, Smalley MJ, Speirs V, Stein R, Stingl J, Streuli CH, Tutt ANJ, Velikova G, Walker RA, Watson CJ, Williams KJ, Young LS, Thompson AM. Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2021 May 4];15(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286369/>

3 Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, Renehan AG, Forman D, Soerjomataram I. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2015 May 27 [cited 2021 May 4];51(9):1164–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120180/>

4 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states [Internet]. Vol. 74, *Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2014 [cited 2021 May 4]. p. 2913–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840647/>

5 Colditz GA, Wolin KY, Gehlert S. Applying what we know to accelerate cancer prevention [Internet]. Vol. 4, *Science Translational Medicine*. Sci Transl Med; 2012 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461645/>

6 Huo CW, Chew GL, Britt KL, Ingman W v., Henderson MA, Hopper JL, Thompson EW. Mammographic density - A review on the current understanding of its association with breast cancer [Internet]. Vol. 144, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2014 [cited 2021 May 4]. p. 479–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615497/>

7 Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2014 May [cited 2021 May 4];64(3):186–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647877/>

8 Worldwide cancer data | World Cancer Research Fund [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>

9 Assessment of the Effects of Breast Cancer Training on Women Between the Ages of 50 and 70 in Kemalpaşa, Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Mar 26];15(24):10749–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.7314/>

10 Ferrini K, Ghelfi F, Mannucci R, Titta L. Lifestyle, nutrition and breast cancer: Facts and presumptions for consideration. Vol. 9, *ecancermedicalscience*. Cancer Intelligence; 2015.

11 Castelló A, Martín M, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Lope V, Antolín S, Sánchez P, Ramos M, Antón A, Muñoz M, Bermejo B, de Juan-Ferré A, Jara C, Chacón JI, Jimeno MA, Rosado P, Díaz E, Guillem V, Lluich A, Carrasco E, Pérez-Gómez B, Vioque J, Pollán M. Lower breast cancer risk among women following the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations: Epigeicam case-control study. *PLoS ONE*. 2015 May 15;10(5).

12 Czuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, Dowsett M, Forbes JF, Ford L, LaCroix AZ, Mershon J, Mitlak BH, Martin LW, Veronesi U, Vogel V, Wickerham DL. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. *The Lancet* [Internet]. 2013 [cited 2021 May 4];381(9880):1827–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23639488/>

13 Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, McTiernan A, Robbins J, Johnson KC, Martin LW, Winquist E, Sarto GE, Garber JE, Fabian CJ, Pujol P, Maunsell E, Farmer P, Gelmon KA, Tu D, Richardson H. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Jun 23 [cited 2021 May 4];364(25):2381–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639806/>

14 Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <http://health-ua.com/article/18356->





- epidemiologiya-mehanizmy-kantserogeneza-i-profilaktika-raka  
15 Powell M, Jamshidian F, Cheyne K, Nititham J, Prebil LA, Ereman R. Assessing breast cancer risk models in marin county, a population with high rates of delayed childbirth. *Clinical Breast Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 4];14(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461459/>
- 16 Fajadet J, Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2012.
- 17 Coughlin S, health SS-J of environment and, 2015 undefined. The impact of the natural, social, built, and policy environments on breast cancer. [ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) [Internet]. [cited 2021 Mar 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4597477/>
- 18 Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance [Internet]. Vol. 132, *Breast Cancer Research and Treatment*. *Breast Cancer Res Treat*; 2012 [cited 2021 May 4]. p. 365–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22037780/>
- 19 Владимировна СТ, Дмитриевна ПВ, Федорович ЛА. Современные представления о факторах риска рака молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 21];8(1). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-faktorah-riska-raka-molochnoy-zhelezy>
- 20 Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M, Gescher AJ, Key TJ, Saxton JM, Harvie MN. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2014 Sep 28;16(5).
- 21 Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A, Rahner N, Dikow N, Plendl H, Debatin I, Grimm T, Gadzicki D, Flöttmann R, Horvath J, Schröck E, Stock F, Schäfer D, Schwaab I, Kartsonaki C, Mavaddat N, Schlegelberger B, Antoniou AC, Schmutzler R. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: A study based on 7352 families from the German hereditary breast and ovarian cancer consortium. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2013 [cited 2021 May 4];50(6):360–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564750/>
- 22 Anderson AS, Mackison D, Boath C, Steele R. Promoting changes in diet and physical activity in breast and colorectal cancer screening settings: An unexplored opportunity for endorsing healthy behaviors [Internet]. Vol. 6, *Cancer Prevention Research*. *Cancer Prev Res (Phila)*; 2013 [cited 2021 May 4]. p. 165–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23324132/>
- 23 Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, de Sarkar N, Abida W, Beltran H, Garofalo A, Gulati R, Carreira S, Eeles R, Elemento O, Rubin MA, Robinson D, Lonigro R, Hussain M, Chinnaiyan A, Vinson J, Filipenko J, Garraway L, Taplin ME, AlDubayan S, Han GC, Beightol M, Morrissey C, Nghiem B, Cheng HH, Montgomery B, Walsh T, Casadei S, Berger M, Zhang L, Zehir A, Vijai J, Scher HI, Sawyers C, Schultz N, Kantoff PW, Solit D, Robson M, van Allen EM, Offit K, de Bono J, Nelson PS. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;
- 24 Boutros PC, Fraser M, Harding NJ, de Borja R, Trudel D, Lalonde E, Meng A, Hennings-Yeomans PH, McPherson A, Sabelnykova VY, Zia A, Fox NS, Livingstone J, Shiah YJ, Wang J, Beck TA, Have CL, Chong T, Sam M, Johns J, Timms L, Buchner N, Wong A, Watson JD, Simmons TT, P'ng C, Zafarana G, Nguyen F, Luo X, Chu KC, Prokopec SD, Sykes J, Pra AD, Berlin A, Brown A, Chan-Seng-Yue MA, Yousif F, Denroche RE, Chong LC, Chen GM, Jung E, Fung C, Starmans MHW, Chen H, Govind SK, Hawley J, D'Costa A, Pintilie M, Waggott D, Hach F, Lambin P, Muthuswamy LB, Cooper C, Eeles R, Neal D, Tetu B, Sahinalp C, Stein LD, Fleshner N, Shah SP, Collins CC, Hudson TJ, McPherson JD, van der Kwast T, Bristow RG. Spatial genomic heterogeneity within localized, multifocal prostate cancer. *Nature Genetics*. 2015;
- 25 Kast K, Schmutzler RK, Rhiem K, Kiechle M, Fischer C, Niederacher D, Arnold N, Grimm T, Speiser D, Schlegelberger B, Varga D, Horvath J, Beer M, Briest S, Meindl A, Engel C. Validation of the Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in 9,390 families suspected of having hereditary breast and ovarian cancer. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2014 Nov 15 [cited 2021 May 4];135(10):2352–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24700448/>
- 26 Evans DG, Graham J, O'Connell S, Arnold S, Fitzsimmons D. Familial breast cancer: Summary of updated NICE guidance [Internet]. Vol. 346, *BMJ* (Online). *BMJ*; 2013 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801680/>
- 27 Teller P, Rita Munn Kramer, MD. Management of the asymptomatic BRCA mutation carrier. *The Application of Clinical Genetics* [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 May 4];3:121. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23776357/>
- 28 Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. - Поиск в Google [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Average+risks+of+breast+and+ovarian+cancer+associated+with+BRCA1+or+BRCA2+mutations+detected+in+case+Series+unselected+for+family+history%3A+a+combined+analysis+of+22+studies.&rlz=1C1GCEA\\_enKZ935KZ935&oq=Average+risks+of+breast+and+ovarian+cancer+associated+with+BRCA1+or+BRCA2+mutations+detected+in+case+Series+unselected+for+family+history%3A+a+combined+analysis+of+22+studies.&aqs=chrome..69i57.1869j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Average+risks+of+breast+and+ovarian+cancer+associated+with+BRCA1+or+BRCA2+mutations+detected+in+case+Series+unselected+for+family+history%3A+a+combined+analysis+of+22+studies.&rlz=1C1GCEA_enKZ935KZ935&oq=Average+risks+of+breast+and+ovarian+cancer+associated+with+BRCA1+or+BRCA2+mutations+detected+in+case+Series+unselected+for+family+history%3A+a+combined+analysis+of+22+studies.&aqs=chrome..69i57.1869j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- 29 MacInnis RJ, Bickerstaffe A, Apicella C, Dite GS, Dowty JG, Aujard K, Phillips KA, Weideman P, Lee A, Terry MB, Giles GG, Southey MC, Antoniou AC, Hopper JL. Prospective validation of the breast cancer risk prediction model BOADICEA and a batch-mode version BOADICEACentre. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 May 4];109(5):1296–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23942072/>
- 30 Evans DGR, Ingham S, Dawe S, Roberts L, Lalloo F, Brentnall AR, Stavrinou P, Howell A. Breast cancer risk assessment in 8,824 women attending a family history evaluation and screening programme. *Familial Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 4];13(2):189–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24276527/>
- 31 Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE, Sullivan-Halley J, Lacey J v., Bernstein L. Validation of Rosner-Colditz breast cancer incidence model using an independent data set, the California Teachers Study. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 May 4];142(1):187–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24158759/>



- 32 Quante AS, Whittemore AS, Shriver T, Strauch K, Terry MB. Breast cancer risk assessment across the risk continuum: Genetic and nongenetic risk factors contributing to differential model performance. *Breast Cancer Research* [Internet]. 2012 Nov 5 [cited 2021 May 4];14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127309/>
- 33 Breast Cancer Survival of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers in a Hospital-Based Cohort of Young Women. Schmidt MK, van den Broek AJ, Tollenaar RA, Smit VT, Westenend PJ, Brinkhuis M, Oosterhuis WJ, Wesseling J, Janssen-Heijnen ML, Jobsen JJ, Jager A, Voogd AC, van Leeuwen FE, van 't Veer LJ. *Natl Cancer Inst*. 2017 Aug 1;109(8). doi: 10.1093/jnci/djw329.PMID: 28376189
- 34 Gage M, Wattendorf D, Henry LR. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes [Internet]. Vol. 105, *Journal of Surgical Oncology*. *J Surg Oncol*; 2012 [cited 2021 May 4]. p. 444–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441895/>
- 35 Hennessy BTJ, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD, Abkevich V, Potter J, Pruss D, Glenn P, Li Y, Li J, Gonzalez-Angulo AM, McCune KS, Markman M, Broaddus RR, Lanchbury JS, Lu KH, Mills GB. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2021 May 4];28(22):3570–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606085/>
- 36 Lynch JA, Venne V, Berse B. Genetic tests to identify risk for breast cancer. *Seminars in Oncology Nursing* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 May 4];31(2):100–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237782/>
- 37 Ressel GW. American cancer society releases guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention [Internet]. Vol. 66, *American Family Physician*. *CA Cancer J Clin*; 2002 [cited 2021 May 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237782/>
- 38 World Cancer Research Fund/American Institute for... - Академия Google [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar?q=World%20Cancer%20Research%20Fund/American%20Institute%20for%20Cancer%20Research.%20Food,%20nutrition,%20physical%20activity%20and%20the%20prevention%20of%20cancer:%20a%20global%20perspective.%20Washington,%20DC:%20World%20Cancer%20Research%20Fund/American%20Institute%20for%20Cancer%20Research.%202007.\[Internet\].%202015%20\[cited2015%20November%209\].%20Available%20from:%20http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second\\_Expert\\_Report.pdf](https://scholar.google.com/scholar?q=World%20Cancer%20Research%20Fund/American%20Institute%20for%20Cancer%20Research.%20Food,%20nutrition,%20physical%20activity%20and%20the%20prevention%20of%20cancer:%20a%20global%20perspective.%20Washington,%20DC:%20World%20Cancer%20Research%20Fund/American%20Institute%20for%20Cancer%20Research.%202007.[Internet].%202015%20[cited2015%20November%209].%20Available%20from:%20http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/Second_Expert_Report.pdf)
- 39 Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, Key TJ, Leitzmann M, Norat T, Powers H, Wiseman M, Romieu I. European Code against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiology*. 2015 Dec 1;39:S67–74.
- 40 Rodríguez-Miguel C, Moral R, Escrich R, Vela E, Solanas M, Escrich E. The role of dietary extra virgin olive oil and corn oil on the alteration of epigenetic patterns in the rat DMBA-induced breast cancer model. *PLoS ONE*. 2015 Sep 24;10(9).
- 41 Haenlein GFW. *Encyclopedia of Dairy Sciences*. Small Ruminant Research. 2004;
- 42 Kähkönen MP, Hopia AI, Vuorela HJ, Rauha JP, Pihlaja K, Kujala TS, Heinonen M. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1999;
- 43 Рацион и рак молочной железы: принятие решений о здоровом питании | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.mskcc.org/ru/cancer-care/patient-education/nutrition-and-breast-making-healthy-diet-decisions>
- 44 Aune D, Chan D, ... AV... A journal of, 2012 undefined. Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2021 Mar 26]; Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/96/2/356/4576901>
- 45 Aune D, Chan DSM, Greenwood DC, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Norat T. Dietary fiber and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Vol. 23, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2012. p. 1394–402.
- 46 Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA, Buring JE, Cerhan JR, Gaudet MM, Giles GG, Goodman G, Hakansson N, Hankinson SE, Helzlsouer K, Horn-Ross PL, Inoue M, Krogh V, Lof M, McCullough ML, Miller AB, Neuhauser ML, Palmer JR, Park Y, Robien K, Rohan TE, Scarmo S, Schairer C, Schouten LJ, Shikany JM, Sieri S, Tsugane S, Visvanathan K, Weiderpass E, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Zhang X, Ziegler RG, Smith-Warner SA. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2013 Feb 6 [cited 2021 May 4];105(3):219–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349252/>
- 47 Eliassen AH, Hendrickson SJ, Brinton LA, Buring JE, Campos H, Dai Q, Dorgan JF, Franke AA, Gao YT, Goodman MT, Hallmans G, Helzlsouer KJ, Hoffman-Bolton J, Hultén K, Sesso HD, Sowell AL, Tamimi RM, Toniolo P, Wilkens LR, Winkvist A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zheng W, Hankinson SE. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: Pooled analysis of eight prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2012 Dec 19 [cited 2021 May 4];104(24):1905–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221879/>
- 48 Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Adherence to cancer prevention guidelines and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2014 Nov 15 [cited 2021 May 4];135(10):2444–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24723234/>
- 49 Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, Chlebowski RT, Martinez ME, Stefanick ML, Rohan TE, Manson JE, Tindle HA, Ockene J, Vitolins MZ, Wactawski-Wende J, Sarto GE, Lane DS, Neuhauser ML. Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative. *Cancer Prevention Research* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 May 4];7(1):42–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24403289/>
- 50 Rose DP, Gracheck PJ, Davis LV. The interactions of obesity, inflammation and insulin resistance in breast cancer. Vol. 7, *Cancers*. MDPI AG; 2015. p. 2134–68.
- 51 Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera E v., Greenwood DC, McTiernan A, Navarro Rosenblatt D, Thune I, Vieira R, Norat T. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Vol. 25, *Annals of Oncology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 1901–14.
- 52 Davoodi S, ... TM-S-I journal of, 2013 undefined. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2021 Mar 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142931/>





- 53 The WHO Global Database on Body Mass Index (BMI)... - Академия Google [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar?q=The%20WHO%20Global%20Database%20on%20Body%20Mass%20Index%20\(BMI\).%20\[Internet\].%202015%20\[cited%202015%20November%2010\].%20Available%20from:%20http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](https://scholar.google.com/scholar?q=The%20WHO%20Global%20Database%20on%20Body%20Mass%20Index%20(BMI).%20[Internet].%202015%20[cited%202015%20November%2010].%20Available%20from:%20http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
- 54 Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-Analysis. Vol. 123, Breast Cancer Research and Treatment. 2010. p. 627–35.
- 55 Thompson HJ, Sedlacek SM, Wolfe P, Paul D, Lakoski SG, Playdon MC, McGinley JN, Matthews SB. Impact of weight loss on plasma leptin and adiponectin in overweight-to-obese postmenopausal breast cancer survivors. *Nutrients*. 2015 Jun 26;7(7):5156–76.
- 56 Hauner D, Janni W, ... BR-DÄ, 2011 undefined. The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2021 Mar 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3240779/>
- 57 World Cancer Research Fund International/American... - Академия Google [Internet]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar?q=World%20Cancer%20Research%20Fund%20International/American%20Institute%20for%20Cancer%20Research%20Continuous%20Update%20Project%20Report:%20Diet,%20Nutrition,%20Physical%20Activity,%20and%20Breast%20Cancer%20Survivors.%202014.%20\[Internet\].%202015%20\[cited%202015%20November%208\].%20Available%20from:%20http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf](https://scholar.google.com/scholar?q=World%20Cancer%20Research%20Fund%20International/American%20Institute%20for%20Cancer%20Research%20Continuous%20Update%20Project%20Report:%20Diet,%20Nutrition,%20Physical%20Activity,%20and%20Breast%20Cancer%20Survivors.%202014.%20[Internet].%202015%20[cited%202015%20November%208].%20Available%20from:%20http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf).
- 58 European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. Elsevier [Internet]. [cited 2021 Mar 26]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782115001277>
- 59 Castro GD, Castro JA. Alcohol drinking and mammary cancer: Pathogenesis and potential dietary preventive alternatives. Vol. 5, World Journal of Clinical Oncology. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2014. p. 713–29.
- 60 Frydenberg H, Flote VG, Larsson IM, Barrett ES, Furberg AS, Ursin G, Wilsgaard T, Ellison PT, McTiernan A, Hjartåker A, Jasienska G, Thune I. Alcohol consumption, endogenous estrogen and mammographic density among premenopausal women. *Breast Cancer Research*. 2015 Aug 7;17(1).
- 61 Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. Vol. 14, Przegląd Menopauzalny. Termedia Publishing House Ltd.; 2015. p. 196–202.
- 62 Cao Y, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: Results from two prospective US cohort studies. *BMJ (Online)*. 2015 Aug 18;351.
- 63 Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA - Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2011 Nov 2 [cited 2021 May 4];306(17):1884–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045766/>
- 64 Zhang SM, Hankinson SE, Hunter DJ, Giovannucci EL, Colditz GA, Willett WC. Folate intake and risk of breast cancer characterized by hormone receptor status. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* [Internet]. 2005 Aug [cited 2021 May 4];14(8):2004–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16103452/>
- 65 Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly JL, Chen WY, Willett WC, Tamimi RM. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: A prospective study of breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2013 Oct 16 [cited 2021 May 4];105(20):1571–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985142/>
- 66 Breast cancer | World Cancer Research Fund International [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer/>
- 67 Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei medical journal* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 6];61(4):317–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233174/>
- 68 Milecki P, Hojan K, Ozga-Majchrzak O, Molińska-Glura M. Exercise tolerance in breast cancer patients during radiotherapy after aerobic training. *Wspolczesna Onkologia*. 2013;17(2):205–9.
- 69 Flores VA, Taylor HS. The Effect of Menopausal Hormone Therapies on Breast Cancer: Avoiding the Risk. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Dec 6];44(3):587–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316245/>
- 70 Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. Vol. 186, Recent Results in Cancer Research. 2011. p. 13–42.
- 71 Hamilton EL, Wallis MG, Barlow J, Cullen L, Wright C. Women's views of a breast screening service. *Health Care for Women International*. 2003;
- 72 Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. ПРОФИЛАКТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. *Врач* [Internet]. 2016 Jun 20 [cited 2021 Dec 6];13(11). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-raka-molochnoy-zhelezy-2>
- 73 Wheatley KE, Nogueira LM, Perkins SN, Hursting SD. Differential effects of calorie restriction and exercise on the adipose transcriptome in diet-induced obese mice. *Journal of Obesity* [Internet]. 2011 [cited 2021 May 4];2011. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21603264/>
- 74 Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Sep 21;2016(9).
- 75 Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2018 Jan 29 [cited 2021 Dec 6];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29376559/>
- 76 Neilson HK, Conroy SM, Friedenreich CM. The Influence of Energetic Factors on Biomarkers of Postmenopausal Breast Cancer Risk [Internet]. Vol. 3, Current Nutrition Reports. Current Science Inc.; 2014 [cited 2021 May 4]. p. 22–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24563822/>
- 77 Zeng H, Irwin ML, Lu L, Risch H, Mayne S, Mu L, Deng Q, Scarampi L, Mitidieri M, Katsaros D, Yu H. Physical activity and breast cancer survival: An epigenetic link through reduced methylation of a tumor suppressor gene



L3MBTL1. Breast Cancer Research and Treatment [Internet]. 2012 May [cited 2021 May 4];133(1):127–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21837478/>  
78 Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, Auer PL, Gaudet MM, Milne RL, Schumacher FR, Anderson WF, Check D, Chattopadhyay S, Baglietto L, Berg CD, Chanock SJ, Cox DG, Figueroa JD, Gail MH, Graubard BI, Haiman CA, Hankinson SE, Hoover RN, Isaacs C, Kolonel LN, le Marchand L, Lee IM, Lindström S, Overvad K, Romieu I, Sanchez MJ, Southey MC, Stram DO, Tumino R, VanderWeele TJ, Willett WC, Zhang S, Buring JE, Canzian F, Gapstur SM, Henderson BE, Hunter

DJ, Giles GG, Prentice RL, Ziegler RG, Kraft P, Garcia-Closas M, Chatterjee N. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States. JAMA oncology [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Dec 7];2(10):1295–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228256/>  
79 Strasser-Weippl K, Goss PE. Suitable trial designs and cohorts for preventive breast cancer agents [Internet]. Vol. 10, Nature Reviews Clinical Oncology. Nat Rev Clin Oncol; 2013 [cited 2021 May 4]. p. 677–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101120/>

#### Сведения об авторах

**Шертаева Адия Бахтиярхановна**, докторант, <https://orcid.org/0000-0001-9320-3330>,

**Оспанова Динара Алмахановна**, д-р мед. наук, проф. кафедры и заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом сестринского дела, Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, Республика Казахстан, г. Алматы, <https://orcid.org/0000-0002-6975-8392>,

Гржибовский Андрей Мечиславович, доктор медицинских наук, профессор <https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>,  
**Аубакирова Алма Серкпаевна**, главный эксперт РГП на ПХВ "Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой" МЗ РК, +77054541655

**Фазылов Тимур Ринатович**, научный сотрудник НИИФПМ им. Б.Атчабарова, <https://orcid.org/0000-0001-9604-5155>, e.mail.ru [timson1193@mail.ru](mailto:timson1193@mail.ru)