

Шарифулин Э.М.<sup>1,3</sup>, Шарифулин М.А.<sup>1,2</sup>, Сутурин Л.В.<sup>2,3</sup>

## ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup> ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница»  
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России  
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»  
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ) является наиболее распространённым эндокринным заболеванием у женщин и оказывает существенное влияние на различные аспекты их здоровья и качество жизни. СПКЯ ассоциирован с увеличением риска рака эндометрия, особенно при наличии ожирения. Имеются свидетельства о возрастании частоты невынашивания беременности у женщин с СПКЯ. Целью данного обзора явилась систематизация имеющихся данных о молекулярных маркерах патологии эндометрия, ассоциированной с СПКЯ. Информационный поиск проводился с использованием интернет-ресурсов (PubMed, EMBASE), анализировались литературные источники за период 1992–2016 гг. Хотя имеющиеся сведения о патологии эндометрия противоречивы, в результате проведённого анализа литературных данных выделено несколько механизмов нарушений состояния эндометрия, характерных для СПКЯ: изменение эффектов гормонального влияния (изменение экспрессии рецепторов гормонов, экспрессии гена гемоблока HOXA, изменение синтеза глобулинов, связывающих половые гормоны, изменение активности ферментов, участвующих в метаболизме половых гормонов *in situ* в эндометрии), гиперинсулинемия и нарушение системы переносчиков глюкозы, нарушение соотношения провоспалительных и противовоспалительных факторов.

**Ключевые слова:** СПКЯ, гиперандрогения, эндометрий, гиперплазия эндометрия, эндометриальный рак

## ENDOMETRIAL MARKERS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

Sharifulin E.M.<sup>1,3</sup>, Sharifulin M.A.<sup>1,2</sup>, Suturina L.V.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital  
(Yubileynyi 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –  
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education  
(Yubileynyi 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

<sup>3</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems  
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russia)

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disease in women and has a significant impact on various aspects of their health and the quality of life. The epidemiology of PCOS is well understood, while the prevalence of this syndrome depends on diagnostic criteria used, the characteristics of the population sample, and vary from 6–10 % to 15 % and higher. A number of studies suggest that the endometrium in women with PCOS differs from the normal endometrium morphologically and functionally. PCOS is associated with infertility problems, higher incidence of pregnancy complications and with increased risk of endometrial cancer, especially when obesity is present. The purpose of this review was to systematize the available data on molecular markers of endometrial pathology associated with PCOS.

The information search was conducted using Internet resources (PubMed, EMBASE); literature sources for the period 1992–2016 were analyzed. Although the available information on the pathology of the endometrium is inconsistent, as a result of the analysis of published data, several mechanisms of endometrial disorders characteristic of PCOS have been identified: changes of hormonal effects (changes in hormone receptor expression, HOXA gene expression, changes in the synthesis of sex hormone binding globulin, enzymes involved in the metabolism of sex hormones *in situ* in the endometrium), hyperinsulinemia and disturbance of the glucose transport system, ratio of proinflammatory and anti-inflammatory factors.

Authors conclude that the majority of analyzed studies report an increased prevalence of histologically confirmed hyperplasia or endometrial cancer in women with PCOS. However, there are no clinical guidelines and approaches to prognosis of endometrial changes women with PCOS. It is still unclear if endometrial biopsy is necessary for all women with PCOS. The clinical significance of endometrial markers requires further investigation.

**Key words:** PCOS, hyperandrogenia, endometrium, endometrial hyperplasia, endometrial cancer

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространённым эндокринным заболеванием у женщин и оказывает существенное влияние на различные аспекты их здоровья и ка-

чество жизни [7, 21, 22]. Впервые СПКЯ был описан И.Ф. Штейном и М. Левенталем в 1935 г., однако до настоящего времени его этиология не вполне понятна. Данный синдром характеризуется овуляторной дисфункцией, гиперандрогенией и нарушением струк-

туры яичников. Эпидемиология СПКЯ достаточно хорошо изучена, при этом показатели распространённости синдрома зависят от используемых критериев диагностики, особенностей популяционной выборки и варьируют от 6–10 % до 15 % и выше [39]. «Классические» диагностические критерии СПКЯ включают наличие гиперандрогенизма и олиго-ановуляции. Согласно консенсусу ESHRE/ASRM (2003), верифицировать диагноз СПКЯ позволяет наличие по крайней мере двух из трёх следующих критериев: олиго- или ановуляция; клинические или биохимические признаки гиперандрогении, поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования при исключении других расстройств со сходной симптоматикой (гиперпролактинемии, тиреоидной патологии, поздней формы адреногенитального синдрома, синдрома гиперкортицизма) [15]. Благодаря расширению критериев диагностики, в настоящее время, наряду с «классическими», выделяют неполные («неклассические») фенотипы СПКЯ [2].

Ряд исследований предполагают, что эндометрий у женщин с СПКЯ отличается от нормального эндометрия морфологически и функционально [11], с чем связаны проблемы бесплодия у этих пациенток и более высокая частота самопроизвольных выкидышей [17]. Однако не все согласны с этими предположениями. Имеются противоречивые данные: ряд учёных рассматривают СПКЯ как фактор, не влияющий на частоту выкидышей [27]. У пациенток с СПКЯ в 3–4 раза выше риск развития преэклампсии и гипертонической болезни во время беременности, а риск преждевременных родов выше в два раза [27]. Учитывая эти факты, вероятней всего, у пациенток с СПКЯ имеются патологические влияния на эндометрий, приводящие к нарушению процессов плацентации и как результат – к развитию осложнений при беременности.

Важно, что СПКЯ показан как независимый фактор риска рака эндометрия (РЭ), к тому же высокая частота ожирения и малоподвижный образ жизни у данной категории женщин ещё сильнее увеличивают риск РЭ [10]. Риск развития РЭ у женщин с СПКЯ в 3–5 раз выше и занимает у данной группы пациенток первое место в структуре всех гинекологических злокачественных новообразований [35]. M. Gottschau et al. (2015), используя Национальный регистр пациентов Дании с 1977 по 2012 гг. и Датскую версию Международной классификации болезней (МКБ-8 в период 1977–1993 гг. и МКБ-10 в период 1994–2012 гг.), провели анализ документации 12070 стационарных и амбулаторных пациентов, у которых диагноз СПКЯ выявлен в возрасте от 9 до 49 лет. Было продемонстрировано, что женщины с СПКЯ имеют повышенный (почти в 4 раза) риск развития рака эндометрия, в то время как риск развития других ЗНО (рака молочных желез и рака яичников) сопоставим с аналогичным показателем в общей популяции женского населения Дании [13]. Степень риска рака эндометрия у женщин с СПКЯ до сих пор обсуждается [4, 26]. Отмечены различия в фенотипе женщин с РЭ при наличии и без СПКЯ. Во-первых, средний возраст постановки диагноза РЭ у женщин без СПКЯ состав-

ляет около 70 лет, тогда как у пациенток с СПКЯ РЭ возникает уже в возрасте младше 50 лет [10, 13]. Это может быть объяснено присутствием гормональных и метаболических нарушений в данной группе уже с молодого возраста. Во-вторых, СПКЯ ассоциируется с I, а не со II типом РЭ.

Приблизительно 70–90 % пациенток с I типом рака эндометрия имеют ожирение [16], и не удивительно, что показатели заболеваемости раком эндометрия до 10 раз выше в западных странах, где распространённость ожирения особенно высока. L.J. Schouten et al. (2004) показали, что ожирение повышает риск развития рака эндометрия в 4,5 раза, а сидячий образ жизни – на 46 % [35]. С этим же связано более высокая частота заболеваемости гиперплазией эндометрия у пациенток с СПКЯ [13, 27].

В связи со стёртой клиникой РЭ и отсутствием настороженности существует вероятность ошибок при диагностике гиперплазии эндометрия и рака эндометрия у женщин молодого возраста с СПКЯ. Так, возможна субъективная интерпретация связанных с РЭ нарушений менструального цикла как клиники олиго-ановуляции, характерной для женщин с СПКЯ. Данный факт свидетельствует о необходимости дальнейших исследований и разработки стандартизированных подходов, которые позволили бы выявить специфические эндометриальные маркеры патологии эндометрия у женщин с СПКЯ с целью разработки рекомендаций по диагностике и профилактике патологических пролиферативных изменений слизистой оболочки матки.

#### **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – одна из основных форм патологических пролиферативных изменений слизистой оболочки матки, которая характеризуется чрезмерной пролиферацией преимущественно железистого и в меньшей степени стромального её компонента. Существующая классификационная схема эндометриальной гиперплазии, предложенная ВОЗ, основывается на множестве морфологических характеристик, а также цитологических признаков [18]. Большинство из этих признаков являются скорее качественными, нежели абсолютными, и при их оценке нередко встречается субъективная интерпретация полученных данных [40].

G.L. Mutter et al. (2007) предложили практически ориентированную классификацию патологии эндометрия, в которой впервые предложен термин эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН, EIN) [25]. Диагностические критерии ЭИН были разработаны при сопоставлении гистопатологии с клиническими исходами. Гиперплазия эндометрия диагностируется в три раза чаще, чем рак эндометрия, и без лечения может переходить в рак. Ретроспективный анализ гистологических заключений соскобов эндометрия 67 пациенток, имеющих эндометриальную карциному, выявлял ЭИН-изменения по предлагаемой классификации в 97 % случаев и только в

78 % – эндометриальную гиперплазию с атипией по классификации ВОЗ [25].

### МАРКЕРЫ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С СПКЯ

В последние годы всё большее внимание уделяется изучению маркеров патологии эндометрия при СПКЯ с целью ранней объективной диагностики и прогнозирования данных изменений.

У женщин с СПКЯ наблюдается постоянное влияние эстрогенов на эндометрий как в фазу пролиферации, так и в фазу секреции с одновременным отсутствием либо ослаблением прогестерон-индуцированного ингибирования пролиферации в секреторную фазу, что, скорее всего, в долгосрочной перспективе и приводит к ГЭ и РЭ. В последнее время учёные все больше подчёркивают важность взаимодействия между различными стероидными сигнальными системами и сбалансированной экспрессией рецепторов к гормону для нормального развития и функции эндометрия.

Влияние половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) опосредовано экспрессией гена гомеобокса NOXA10 и NOXA11. Ослабление прогестерон-индуцированного ингибирования пролиферации при СПКЯ обусловлено нарушением экспрессии мРНК NOXA10: у женщин с СПКЯ снижается экспрессия NOXA10 в секреторную фазу менструального цикла, одновременно выявлен ингибирующий эффект андрогенов в эндометрии женщин с СПКЯ на экспрессию NOXA10 [5]. R.F. Savaris (2011) была продемонстрирована стимуляция пролиферации на фоне значительного снижения в эндометрии женщин с СПКЯ прогестерон-регулирующих генов (таких как митоген-индуцируемый ген 6 (МИГ6), ингибирующий лейкоз фактор (ЛИФ), Grb2-ассоциированный связывающий белок, белка семейства S100P и клаудин-4). В то же время в секреторном эндометрии на фоне стимуляции кломифен цитратом или прогестероном были повышены гены пролиферации клеток (Циклин В1 и Циклин Е2) [34].

Инсулин снижает децидуализацию эндометрия и ингибирует инсулиноподобные фактор-связывающие белки 1 (ИФР-СБ1) в стромальных фибробластах [36]. Данный гормон также регулирует поглощение глюкозы в клетках, чему способствуют переносчики глюкозы (GLUTs), главным образом GLUT4. Системы инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2) также связаны с действием инсулина и участвуют в процессе имплантации, а ИФР-связывающая способность ИФР-СБ1 уравнивает влияние системы ИФР в эндометрии.

Инсулинорезистентность (ИР) и системная гиперинсулинемия характерны для женщин с СПКЯ независимо от наличия или отсутствия у них ожирения. Известно, что в эндометрии женщин с СПКЯ изменяется экспрессия генов, связанных с передачей инсулина [11]. Инсулин действует непосредственно как сильный фактор роста, а также стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках яичников, способствуя развитию гиперандрогенизма. Кроме того, инсулин

снижает синтез глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ) в печени, оставляя в кровотоке более биологически активные свободные тестостерон и эстрадиол. В случаях длительного действия эстрогенов и гиперинсулинемии ER и ИФР-1 могут усиливать действие друг друга посредством активации системы митогенактивированных протеинкиназ (МАРК) и способствовать образованию рака эндометрия [19]. Одним из доказательств значения ИР в патогенезе СПКЯ является тот факт, что среди больных СД 2-го типа распространённость СПКЯ в 5 раз выше, чем при его отсутствии [28].

Наиболее хорошо охарактеризованным маркером патологии эндометрия у женщин с СПКЯ являются рецепторы к эстрогенам (ER). Согласно ряду проводимых исследований, у женщин с СПКЯ наблюдается активация ER $\alpha$  в железистом эпителии и в строме [14, 38]. Активация ER $\alpha$  может быть обусловлена повышением экспрессии ко-активатора стероид-рецептора p160 в эндометрии женщин с СПКЯ в секреторную фазу [14]. В то же время в других относительно недавних исследованиях не выявлено статистически значимых отличий экспрессии ER у женщин с СПКЯ и в группе контроля с аналогичным индексом массы тела (ИМТ), при этом было показано, что повышенная пролиферация эндометрия специфически коррелирует с ожирением [29]. Последние исследования *in vitro* продемонстрировали тенденцию к уменьшению экспрессии рецепторов к прогестерону (PR) с одновременным снижением экспрессии инсулиноподобного фактор-связывающего белка 1 (ИФР-СБ1) в ответ на введение эстрадиола [30].

Ряд исследований в качестве причины прогестерон-резистентности называют изменение соотношения изоформ PR $\alpha$  и PR $\beta$ , однако статистически значимые данные *in vivo* о данной причине по отношению к человеку и в частности к женщинам с СПКЯ отсутствуют [20]. V.M. Goncharenko et al. (2013) проанализировали соотношение рецепторов в эпителиальных клетках эндометрия и в строме. Было обнаружено, что концентрация эстрадиоловых рецепторов в эпителиальных клетках в группе пациенток с ГЭ была резко увеличена (в 1,8 раза). Анализ распределения рецепторов прогестерона показал их незначительное равномерное увеличение как в эндометрии, так и в строме (в 1,3 раза). У пациентов с атипичной гиперплазией эндометрия имелось существенное различие в содержании рецепторов прогестерона в эндометрии и в строме, а содержание эстрадиоловых рецепторов существенно отличалось от контрольной группы. Изменение концентрации прогестероновых и эстрогенных рецепторов эндометрии при гиперплазии с атипией может являться прогностическим критерием для определения последующей тактики лечения. Таким образом, установлено, что при гиперпластических процессах эндометрия играет важную роль не только гормональный статус, но и так называемый «дисбаланс» рецепторов непосредственно в эндометрии [12].

С более высокой частотой гиперплазии эндометрия у женщин с СПКЯ связана также повышенная экспрессия рецепторов к андрогенам (AR), которая

регистрируется как в пролиферативной, так и в секреторной фазах [1, 38]. Повышение экспрессии AR у женщин с СПКЯ, скорее всего, связано с низким уровнем прогестерона и/или ослаблением эффектов прогестерона. Однако изолированное влияние андрогенов на AR трудно оценить, поскольку гиперандрогенизм сочетается с гиперинсулинемией, оказывая одновременное прямое влияние на состояние эндометрия. Действие инсулина осуществляется через инсулиновые рецепторы (IRs) и рецепторы инсуноподобного фактора роста (IGFs), которые активизируются в секреторную фазу. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы решить, действительно ли андрогены способствуют патологии эндометрия у женщин с СПКЯ изолированно через AR.

Среди адипокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие ИР и метаболических нарушений, выделяют лептин и адипонектин. Лептин – многофункциональный гормон жировой ткани, секретируемый адипоцитами, который также участвует в пролиферации эндометрия. В условиях нарушенного функционирования системы лептина происходят нарушения компенсаторного окисления избытка свободных жирных кислот и активация неокислительного пути их метаболизма. Стимуляция пролиферации раковых клеток эндометрия лептином, по-видимому, связана с активацией STAT3 и Erk2 сигнальных систем. L.V. Symbaluk et al. (2008) в своей работе показали, что уровень лептина у 86 женщин с ожирением и с гиперплазией или раком эндометрия был выше, чем в группе женщин с ожирением без рака эндометрия [8].

Адипонектин – цитокин, секретируемый клетками жировой ткани, уровень которого при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела. Адипонектин рассматривается как маркер инсулинорезистентности. Снижение уровня адипонектина тесно связано с гиперинсулинемией и степенью инсулинорезистентности. Исследование, проведенное P.T. Soliman et al. (2006) у 117 больных раком эндометрия, выявило обратно пропорциональную связь между уровнем адипонектина и степенью ожирения, а также риском развития рака эндометрия [37].

В эндометрии имеются различные резидентные и переходные иммунные клетки, которые вместе с уникальной средой цитокинов и хемокинов играют центральную роль в нормальной функции эндометрия [24]. Соотношение цитокины/хемокины изменяются в течение цикла. Например, содержание лигандов ЛИФ, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 11 и 15 и лигандов хемокина 2, 4, 5, 8 и 14 увеличиваются ближе к средней секреторной фазе менструального цикла [24, 33]. Соотношение воспалительных и иммунных клеток изменяется на протяжении менструального цикла, причём фолликулярная фаза характеризуется преобладанием Т-клеток, а секреторная фаза – увеличенным числом макрофагов и особенно естественных киллеров (клетки uNK) [53]. В недавних работах отмечено, что при СПКЯ в эндометрии пролиферативной фазы у женщин повышен воспалительный профиль (высокий уровень ИЛ-6 и цитокина CCL2)

и снижено число клеток uNK в поздней секреторной фазе [29].

Cugb1 является непосредственным ранним геном на хромосоме 1p, который кодирует белок, относящийся к группе белков CCN, и является интегрин-связывающим ангиогенным фактором, играющим важную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации. Cugb1 белок является регулятором апоптоза [6, 33]. S.D. MacLaughlan et al. (2007) провели ретроспективный анализ 59 образцов нормального и изменённого эндометрия. В первую (контрольную) группу были включены женщины с нормальной фертильностью, эндометрий в этой группе изучен в течение менструального цикла. Сравнение проводилось со 2-й группой, в которую вошли женщины с СПКЯ и сложной ГЭ и РЭ. Авторы обнаружили, что функция белка Cugb1 регулируется влиянием эстрогенов: в неизменённом эндометрии уровень Cugb1 был наиболее высоким в пролиферативной фазе, и самым низким – в средней секреторной. Одновременно были выявлены повышенные уровни Cugb1, антигена Ki67, рецепторов к эстрогенам ER $\alpha$  и гена cFos, во всех образцах эндометрия средней секреторной фазы у женщин с СПКЯ, гиперплазией и раком эндометрия. Таким образом, в данном исследовании было показано, что Cugb1 может рассматриваться в качестве биомаркера гиперплазии или аденокарциномы в этой группе женщин [23].

Важными ферментами, связанными с метаболизмом половых гормонов в эндометрии человека, являются цитохром P450c17 $\alpha$  ароматаза, стероидсульфатаза (STS), эстрогеновая сульфотрансфераза (EST), 1 и 2 изоформы 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы. K. Bacallao et al. (2008) оценили уровень мРНК и активность основных перечисленных ферментов и показали, что активность ферментов, связанных с метаболизмом стероидных гормонов, в группе с СПКЯ статистически значимо отличается от таковой в образцах неизменённого эндометрия. В группах с СПКЯ и СПКЯ с ГЭ были выявлены более низкие, в сравнении с контролем, уровни мРНК стероидсульфатазы. При этом снижение мРНК эстрогеновой сульфотрансферазы, по сравнению с контрольной группой, отмечалось при ГЭ независимо от наличия или отсутствия СПКЯ. В то же время при СПКЯ были зарегистрированы более высокие уровни мРНК эстрогеновой сульфотрансферазы, по сравнению с образцами неизменённого эндометрия, а соотношение активности стероидсульфатазы и эстрогеновой сульфотрансферазы было статистически значимо ниже в группах с СПКЯ и СПКЯ с ГЭ, в сравнении с контролем. Таким образом, результаты данного исследования показывают, что СПКЯ ассоциирован с изменениями активности ферментов, участвующих во внутриклеточном метаболизме стероидов в эндометрии [3].

Известно, что в ряде тканей, включая эндометрий, дигидроэпиандростерон (ДГЭА) может быть метаболизирован до андрост-5-ен-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диола (андростендиол). Данный гормон обладает слабой эстрогенной активностью, однако в ряде исследований выявлено, что женщины с высоким

уровнем содержания в сыворотке крови ДГЭА и андростендиола подвержены более высокому риску развития гиперпластических процессов эндометрия. Увеличение синтеза андростендиола в эндометрии женщин с СПКЯ одновременно приводит к увеличению пролиферации клеток. ДГЭА, главный предшественник андростендиола, циркулирует в основном в сульфатированной форме (ДЭА-С), и для его попадания внутрь эндометриальных клеток требуются транспортные системы, которые принадлежат к семейству органических анионовых транспортных полипептидов (ОАТР) и органических анионовых транспортёров (ОАТ) [9, 31]. F. Plaza-Pargochia et al. (2015) в своём исследовании определяли уровень и активность сульфатированных стероидных транспортёров ОАТР2В1, ОАТР3А1, ОАТР4А1 и ОАТ4 в эндометриальных клетках у женщин контрольной группы и пациенток с СПКЯ, а также оценивали активность фермента 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-HSD), который участвует в превращении андростендиола в тестостерон. В данной работе показано, что в эндометрии у женщин с СПКЯ наблюдался более высокий уровень ОАТР2В1 и ОАТР4А1, чем в неизменённом эндометрии в группе контроля. В клетках, стимулированных андростендиолом или тестостероном, выявлено снижение уровней ОАТР4А1, соответственно, проникновение ДЭА-С было ниже в тех клетках, которые стимулировались тестостероном; активность 3β-HSD была одинаковой в контрольной группе и группе СПКЯ. Таким образом, проведённое исследование подтверждает, что стероиды могут изменять экспрессию и активность транспортёров ОАТРs-семейства в клетках эндометрия и что уровень активности отдельных транспортёров выше в группе женщин с СПКЯ, что указывает на их потенциальную роль в патогенезе гиперплазии эндометрия у этих пациенток [32].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературных данных свидетельствует о большом интересе к поиску специфических маркеров патологии эндометрия при СПКЯ. Однако несмотря на то, что у женщин с СПКЯ большинство исследователей отмечают повышенную распространённость гистологически подтверждённой гиперплазии или рака эндометрия, в настоящее время отсутствуют чёткие общепринятые клинические рекомендации обследования женщин с СПКЯ и подходы к прогнозированию. Например, нет ответа на вопрос, требуется ли всем женщинам с СПКЯ перед стимуляцией овуляции проводить биопсию эндометрия для исключения патологических изменений. Обнаруженные эндометриальные маркеры свидетельствуют об изменённой функции эндометрия у женщин с СПКЯ, но их клиническая значимость требует дальнейшего исследования. Все вышеизложенное обуславливает необходимость новых исследований и разработки клинических протоколов.

#### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. (2002). Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod*, 66 (2), 297-304.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. (2009). The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 91 (2), 456-488.
3. Bacallao K, Leon L, Gabler F, Soto E, Romero C, Valladares L, Vega M. (2008). In situ estrogen metabolism in proliferative endometria from untreated women with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 110 (1-2), 163-169.
4. Balen A. (2001). Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*, 7 (6), 522-525.
5. Cermik D, Selam B, Taylor HS. (2003). Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (1), 238-243.
6. Chen JC, Erikson DW, Piltonen TT, Meyer MR, Barragan F, McIntire RH, Tamareis JS, Vo KC, Giudice LC, Irwin JC. (2013). Coculturing human endometrial epithelial cells and stromal fibroblasts alters cell-specific gene expression and cytokine production. *Fertil Steril*, 100 (4), 1132-1143.
7. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. (2003). Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (6), 2562-2568.
8. Cymbaluk A, Chudecka-Głaz A, Rzepka-Górska I. (2008). Leptin levels in serum depending on Body Mass Index in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 136 (1), 74-77.
9. Dorgan JF, Stanczyk FZ, Longcope C, Stephenson HE Jr, Chang L, Miller R, Franz C, Falk RT, Kahle L. (1997). Relationship of serum dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and 5-androstene-3 beta, 17 beta-diol to risk of breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6 (3), 177-181.
10. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. (2010). Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*, 21 (12), 2303-2308.
11. Giudice LC. (2006). Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 20 (2), 235-244.
12. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. (2013). Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *EPMA J*, 4 (1), 24.
13. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. (2015). Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol*, 136 (1), 99-103.

14. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, Lininger RA, Meyer WR, Kowalik A, Fritz MA, Lessey BA. (2002). Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (6), 2960-2966.
15. Group ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 81 (1), 19-25.
16. Gruenigen VE, Gil KM, Frasure HE, Jenison EL, Hopkins MP. (2005). The impact of obesity and age on quality of life in gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*, 193 (4), 1369-1375.
17. Homburg R, Levy T, Berkovitz D, Farchi J, Feldberg D, Ashkenazi J, Ben-Rafael Z. (1993). Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces the miscarriage rate for pregnancies achieved in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*, 59 (3), 527-531.
18. Kurman RJ, McConnell TG. (2010). Precursors of endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch*, 456 (1), 1-12.
19. Lee AV, Jackson JG, Gooch JL, Hilsenbeck SG, Coronado-Heinsohn E, Osborne CK, Yee D. (1999). Enhancement of insulin-like growth factor signaling in human breast cancer: estrogen regulation of insulin receptor substrate-1 expression in vitro and in vivo. *Mol Endocrinol*, 13 (5), 787-796.
20. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. (2014). Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*, 21, 2.
21. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, Azziz R. (2016). Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*, 106 (06), 1510-1520.
22. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 106 (01), 6-15.
23. MacLaughlan SD, Palomino WA, Mo B, Lewis TD, Lininger RA, Lessey BA. (2007). Endometrial expression of Cyr61: a marker of estrogenic activity in normal and abnormal endometrium. *Obstet Gynecol*, 110 (1), 146-154.
24. Maybin JA, Critchley HO, Jabbour HN. (2011). Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol*, 335 (1), 42-51.
25. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. (2007). Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*, 26 (2), 103-114.
26. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. (2008). Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med*, 26 (1), 62-71.
27. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. (2010). Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril*, 94 (5), 1805-1811.
28. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 24 (6), 1050-1052.
29. Piltonen TT, Chen J, Erikson DW, Spitzer TL, Barragan F, Rabban JT, Huddleston H, Irwin JC, Giudice LC. (2013). Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential. *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (9), 3765-3775.
30. Piltonen TT, Chen JC, Khatun M, Kangasniemi M, Liakka A, Spitzer T, Tran N, Huddleston H, Irwin JC, Giudice LC. (2015). Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro. *Hum Reprod*, 30 (5), 1203-1215.
31. Plaza F, Gabler F, Romero C, Vantman D, Valladares L, Vega M. (2010). The conversion of dehydroepiandrosterone into androst-5-ene-3beta,17beta-diol (androstenediol) is increased in endometria from untreated women with polycystic ovarian syndrome. *Steroids*, 75 (12), 810-817.
32. Plaza-Parrochia F, Poblete C, Gabler F, Carvajal R, Romero C, Valladares L, Vega M. (2015). Expression of steroid sulfated transporters and 3β-HSD activity in endometrium of women having polycystic ovary syndrome. *Steroids*, 104, 189-195.
33. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simón C. (2012). The genomics of the human endometrium. *Biochim Biophys Acta*, 1822 (12), 1931-1942.
34. Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, Giudice LC, Lessey BA. (2011). Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (6), 1737-1746.
35. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. (2004). Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 96 (21), 1635-1638.
36. Siddle K. (2011). Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol*, 47 (1), R1-10.
37. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. (2006). Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*, 106 (11), 2376-2381.
38. Villavicencio A, Bacallao K, Avellaira C, Gabler F, Fuentes A, Vega M. (2006). Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*, 103 (1), 307-314.
39. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. (2012). Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 27 (10), 3067-3073.
40. Zaino RJ. (2000). Endometrial hyperplasia: is it time for a quantum leap to a new classification? *Int J Gynecol Pathol*, 19 (4), 314-321.

**Сведения об авторах**  
**Information about the author**

**Шарифулин Эльдар Махарамович** – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница»; аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: sharifulja@mail.ru)

**Sharifulin Eldar Makharamovich** – Obstetrician-Gynecologist at the Gynecological Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: sharifulja@mail.ru)

**Шарифулин Махарам Абдуллоевич** – кандидат медицинских наук, заведующий гинекологическим отделением, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница»; ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (тел. (3952) 40-76-59; e-mail: ma\_sharifulin@mail.ru)

**Sharifulin Makharam Abdullovich** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Gynecological Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (tel. (3952) 40-76-59; e-mail: ma\_sharifulin@mail.ru)

**Сутурина Лариса Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 20-76-36; e-mail: Isuturina@mail.ru)

**Suturina Larisa Viktorovna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Reproductive Health Protection, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 20-76-36; e-mail: Isuturina@mail.ru)